



UNIVERSIDADE DE LISBOA
Faculdade de Medicina Veterinária

ABORDAGEM DA PANCREATITE CANINA E FELINA: DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO AO
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

CATARINA FLASPOEHLER BARRETO GOMES CARDOSO

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia
Dr. Rui Ferreira de Almeida

ORIENTADOR

Dr. Rui Ferreira de Almeida

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

2015

LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

ABORDAGEM DA PANCREATITE CANINA E FELINA: DO DIAGNÓSTICO CLÍNICO AO
DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

CATARINA FLASPOEHLER BARRETO GOMES CARDOSO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada Niza
Doutor Jorge Manuel de Jesus Correia
Dr. Rui Ferreira de Almeida

ORIENTADOR

Dr. Rui Ferreira de Almeida

CO-ORIENTADOR

Doutora Maria da Conceição da Cunha e
Vasconcelos Peleteiro

2015

LISBOA

Em memória do meu cão “Meu”.

“Dogs are not our whole life, but they make our lives whole.”

— Roger A. Caras

AGRADECIMENTOS

À professora Doutora Maria da Conceição Peleteiro pela disponibilidade, interesse, orientação e apoio, ao longo da realização deste trabalho.

Ao Doutor Rui Ferreira de Almeida, pela orientação do meu estágio, pelo contributo para a minha formação profissional na aquisição de conhecimento e aptidões práticas, pela exigência, pelo incentivo. Ao Doutor Luís Chambel, pela confiança, pela partilha de conhecimentos, pelo apoio, pela paciência e pelas perguntas “de perder a cabeça”.

A ambos, um grande “obrigada” pela oportunidade de estagiar num hospital que irei sempre referenciar, ao lado de uma equipa espetacular que tanto me fez crescer.

A toda equipa do VetOeiras, e a cada um em especial, sempre disponível nos pedidos de “socorro”, pela enorme amizade e carinho, por se terem tornado pessoas tão especiais na minha vida e que nunca quero perder.

À Doutora Carolina Monteiro, ao Doutor Telmo Fernandes, à Doutora Joana Pontes e à Doutora Elsa Pereira, pela cedência de casos, ajuda e disponibilidade prestada ao longo da realização deste trabalho.

À Sandra e a todas as funcionárias da FMV, pela busca incansável de informação nos registos médicos do hospital.

Aos meus colegas de curso, que me acompanharam ao longo destes anos, pela amizade, pela companhia, pelas gargalhadas, em especial às minhas grandes amigas Catarina Ruivo, Inês Gomes e Inês Rebelo. Sem vocês este curso não tinha sido a mesma coisa.

Aos meus colegas de estágio, principalmente ao José Diogo Santos, por quem tenho grande orgulho, com quem aprendi as “bases de sobrevivência” nos primeiros dias no VetOeiras e por quem guardo uma grande amizade.

Às minhas queridas amigas Sara Freitas, Marta Fonseca e Margarida Cruz, pela enorme ajuda na reta final deste trabalho.

Por fim, aos meus pais, principalmente à minha mãe, por ter acreditado incondicionalmente em mim e me ter dado muita força em seguir o meu sonho de me tornar veterinária, pelo enorme apoio em todas as alturas da minha vida, pela amizade, pela educação e pela paciência.

RESUMO

Pancreatite é a doença pancreática exócrina mais comum, tanto nos cães como nos gatos. Nos últimos anos esta afeção tem sido alvo de investigação e de avanços significativos, mas o seu diagnóstico continua a ser bastante desafiante em Medicina Veterinária. A apresentação clínica dos animais é muito variável e acompanhada de achados clinicopatológicos pouco específicos. A sua etiologia, mecanismos fisiopatológicos, classificação, tratamento e prognóstico são igualmente assuntos em constante evolução.

O presente trabalho tem como objetivo a análise geral de 52 casos clínicos, de cães e gatos com suspeita e/ou diagnóstico de pancreatite. Foi, então, realizada uma ampla revisão bibliográfica relacionada com esta afeção, de forma a aprofundar os conhecimentos sobre o assunto, dando especial importância aos vários meios de diagnóstico utilizados na sua deteção. Posteriormente foram analisados os casos clínicos recolhidos, avaliando a utilidade dos meios de diagnóstico mais correntemente utilizados na prática clínica (imunoreatividade à lipase pancreática sérica (PLI) e ecografia abdominal), isoladamente ou combinados com o diagnóstico histopatológico desta doença.

Pudemos concluir que a combinação da avaliação do historial do animal com a medição do PLI sérico, acompanhado da realização de uma ecografia abdominal, é a forma mais fiável e prática no diagnóstico de pancreatite. Idealmente estes devem ser acompanhados de uma citologia ou histopatologia pancreática, de maneira a obter um diagnóstico definitivo.

Palavras-chave: pancreatite, PLI, ecografia, histopatologia, canina, felina.

ABSTRACT

Pancreatitis is the most common exocrine pancreatic disease in both cats and dogs.

In recent years the disease has been under investigation and significant advances have been made, but the diagnosis remains quite challenging . The clinical presentation is very variable and accompanied by some nonspecific clinicopathological findings. The etiology, pathophysiology, classification, treatment and prognosis are also subjects in constant evolution.

This paper focused on the general analysis of 52 clinical cases of dogs and cats with suspected and/or diagnosis of pancreatitis. A comprehensive literature review was then performed relating to this condition, in order to deepen the knowledge on the subject, paying particular attention to the various diagnostic methods used in its diagnostic. The collected clinical cases, assessing the usefulness of diagnostic tools most commonly used in clinical practice were analyzed (serum pancreatic lipase immunoreactivity (PLI) and abdominal ultrasound), alone or combined with the histopathological diagnosis of this disease.

Although, we consider that the evaluation the animal's history with measurement of serum PLI and abdominal ultrasound the safest and most practical way in the diagnosis of pancreatitis, ideally these should be accompanied by a pancreatic cytology or histopathology, in order to obtain a definitive diagnosis as shown in this study.

Keywords: pancreatitis, PLI, ultrasound, histopathology, canine, feline

ÍNDICE GERAL

I. ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO.....	1
II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
1. Introdução	3
2. Embriologia e anatomia do pâncreas.....	3
3. Histologia do pâncreas exócrino	6
4. Fisiologia do pâncreas exócrino.....	7
4.1. Composição da secreção pancreática exócrina.....	7
4.2. Regulação da secreção pancreática exócrina	9
4.3. Mecanismos de defesa pancreáticos.....	10
5. Pancreatite	11
5.1. Classificação da pancreatite.....	11
5.1.1. Pancreatite aguda	12
5.1.1.1. Necrose pancreática aguda.....	13
5.1.2. Pancreatite crónica.....	14
5.2. Epidemiologia.....	15
5.3. Etiologia e fatores de risco	16
5.4. Fisiopatologia	19
5.5. Complicações.....	20
6. O diagnóstico de pancreatite	21
6.1. Apresentação clínica e exame físico.....	21
6.2. Diagnósticos diferenciais	22
6.3. Exames laboratoriais de rotina	23
6.3.1. Hemograma, perfil bioquímico e alterações eletrolíticas	23
6.3.2. Urinálise	25
6.4. Atividade sérica de amilase e lipase.....	25
6.5. Imunoreactividade da lipase pancreática felina (fPLI) e canina (cPLI)	26
6.5.1. Imunoreactividade da lipase pancreática canina (cPLI)	27
6.5.2. Imunoreactividade da lipase pancreática felina (fPLI)	29
6.6. Imunoreatividade do tripsinogénio sérico semelhante a tripsina felina (fTLI) e canina (cTLI).....	31
6.7. Exames laboratoriais complementares	32
6.7.1. Avaliação da amilase, lipase e PLI no líquido abdominal.....	32
6.7.2. Dosagem do péptido ativador do tripsinogénio (TAP)	33
6.7.3. Proteína C Reativa (PCR)	33
6.7.4. Elastase-1 Pancreática (EP-1).....	34
6.7.5. Complexo Tripsina- α 1-proteinase (T- α 1-PI).....	34
6.7.6. Amilóide A sérica (AAS)	35
6.8. Diagnóstico por imagem	35
6.8.1. Radiografia	36
6.8.2. Ecografia	37

6.8.2.1. Imagem ecográfica do pâncreas normal	38
6.8.2.2. Imagem ecográfica de pancreatite	40
6.8.3. Tomografia axial computadorizada (TAC)	41
6.8.4. Meios alternativos de diagnóstico de imagem	42
6.9. Histopatologia	43
6.9.1. Classificação histopatológica	45
7. Massas inflamatórias pancreáticas ou peri-pancreáticas	48
8. Tratamento de Pancreatite	49
8.1. Fluidoterapia	49
8.1.1. Plasma	50
8.2. Analgesia	50
8.3. Anti-inflamatórios	51
8.4. Antieméticos	51
8.5. Antibióticos	52
8.6. Antiácidos	52
8.7. Antioxidantes e ácidos gordos	53
8.8. Cobalamina (Vitamina B-12)	53
8.9. Dopamina	53
8.10. Maneio nutricional	53
8.11. Tratamento cirúrgico	55
9. Doenças concorrentes associadas a pancreatite	55
10. Prognóstico	57
III. ESTUDO RETROSPETIVO DE CASOS CLÍNICOS	60
A. OBJETIVOS	60
B. MATERIAIS E MÉTODOS	60
a. Tipo de estudo e critérios de inclusão	60
b. Metodologia	61
C. RESULTADOS	62
a. Caracterização da população	62
b. Sinais clínicos e exame físico	62
c. Análises hematológicas e bioquímicas	63
d. Radiografia abdominal	63
e. Ecografia	64
f. PLI	66
g. Histopatologia	67
h. Associação dos resultados obtidos por ecografia, PLI e histopatologia	68
i. Doenças concomitantes ou medicação associada	71
j. Tratamento aplicado	71
k. Evolução clínica	72
E. DISCUSSÃO	73
a. Limitações do estudo	73

b. Discussão de resultados	74
IV. CONCLUSÃO.....	79
BIBLIOGRAFIA.....	81
ANEXOS.....	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação da localização do pâncreas e suas relações anatómicas, na espécie canina.....	4
Figura 2. Imagem histológica do pâncreas saudável na espécie canina.....	6
Figura 3. Esquema representativo da estrutura de um ácino pancreático.....	6
Figura 4. Esquema de ativação das proteases e fosfolipases pancreáticas.....	9
Figura 5. Demonstração da teoria da Co-localização.....	13
Figura 6. Valores de referência do Spec cPL® e SNAP com resultado consistente com pancreatite.....	28
Figura 7. Desenho esquemático do pâncreas e suas referências anatómicas.....	39
Figura 8. Imagem ecográfica do pâncreas de um gato com pancreatite.....	40
Figura 9. Aparência citológica da PAAF de um pâncreas canino saudável.....	44
Figura 10. Aparência citológica da PAAF de um pâncreas canino com suspeita de pancreatite.....	44
Figura 11. Quatro lâminas com coloração hematoxilina-eosina, de quatro cães com diferentes graus de inflamação pancreática.....	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Constituintes da secreção pancreática exócrina.....	8
Tabela 2. Complicações agudas e crônicas de pancreatite.....	20
Tabela 3. Tabela de distribuição de alterações ecográficas e resultados do fPLI dos dois grupos de gatos, do estudo de Oppliger et al., (2014).....	30
Tabela 4. Alterações ecográficas observadas nos animais em estudo.....	64
Tabela 5. Comparação da sensibilidade e/ou especificidade da medição do PLI sérico, por diferentes estudos em cães e gatos.....	90
Tabela 6. Sistemas de <i>scores</i> de severidade na caracterização da inflamação pancreática, fibrose e degeneração cística em gatos com pancreatite.....	92
Tabela 7. Sistemas de <i>scores</i> de severidade na caracterização da inflamação e edema em gatos com pancreatite.....	92
Tabela 8. Fatores associados com vários sistemas de órgãos usados como parte do índice de gravidade de PA em cães.....	93
Tabela 9. Distribuição de cães por idade.....	94
Tabela 10. Distribuição de gatos por idade.....	94
Tabela 11. Distribuição de animais por sexo.....	94
Tabela 12. Distribuição de cães por raça.....	94
Tabela 13. Distribuição de gatos por raça.....	94
Tabela 14. Distribuição de sinais clínicos e achados de exame físico.....	95
Tabela 15. Distribuição de resultados no hemograma dos cães.....	96
Tabela 16. Distribuição de resultados das análises bioquímicas dos cães.....	96
Tabela 17. Distribuição de resultados no hemograma dos gatos.....	97
Tabela 18. Distribuição de resultados das análises bioquímicas dos gatos.....	97
Tabela 19. Distribuição de resultados obtidos na radiografia abdominal.....	98
Tabela 20. Distribuição de resultados da medição do PLI animais em estudo.....	98
Tabela 21. Distribuição de resultados obtidos através dos meios de diagnóstico utilizados nos 26 cães, e respetiva evolução clínica.....	99
Tabela 22. Distribuição de resultados obtidos através dos meios de diagnóstico utilizados nos 26 gatos, e respetiva evolução clínica.....	102

Tabela 23. Tratamento aplicado aos animais.....	106
Tabela 24. Evolução dos casos clínicos.....	106

INDÍCE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição de resultados obtidos através da medição do PLI em 19 cães do estudo.....	66
Gráfico 2: Distribuição de resultados obtidos através da medição do PLI em 19 gatos do estudo.....	66
Gráfico 3: Distribuição de resultados ecográficos e do PLI, nos 26 cães aos quais foi realizada ecografia abdominal ou quantificado o PLI.....	68
Gráfico 4: Distribuição de resultados ecográficos e PLI, nos 26 gatos aos quais foi realizada ecografia abdominal ou quantificado o PLI.....	69
Gráfico 5: Resultados do SNAP e Spec cPL® obtidos no estudo de Haworth, Hosgood, Swindells & Mansfield, (2014).....	91

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS – Amiloidose A sérica
AINES - Anti-inflamatórios não esteróides
ALT - Alanina aminotransferase
AST- Aspartato aminotransferase
CCK - Colecistocinina
CID - Coagulação intravascular disseminada
cPLI - Imunoreatividade à lipase pancreática canina
CR – Cardiorrespiratória
CPRE - Colangiopancreatografia retrógrada endoscópica
DM - Diabetes Mellitus
ELISA - Ensaio Imunoenzimático
EP-1 – Elastase-1-Pancreática
FAS - Fosfatase alcalina sérica
fPLI - Imunoreatividade à lipase pancreática felina
GI – Gastrointestinal
GGT - Gama glutamil transpeptidase
IBD – Doença inflamatória intestinal
IPE - Insuficiência pancreática exócrina
K - Potássio
KCl - Cloreto de potássio
LL – Latero-lateral
LE – Laparotomia exploratória
NaCl - Cloreto de sódio
NPA – Necrose pancreática aguda
OVH - Ovariohisterectomia
PA - Pancreatite aguda
PAAF - Punção aspirativa por agulha fina
PAS - Pressão arterial Sistólica
PC - Pancreatite crónica
PCR - Proteína C reativa
PD - Polidipsia
PFA - Proteína de fase aguda
PLI - Imunoreatividade à lipase pancreática específica
PMN – Polimorfonuclear neutrófilos
PT – Proteínas totais
PU - Poliúria
PSTI - Inibidor pancreático da secreção de tripsina
Rpm - respirações por minuto
SIRS - Síndrome da resposta inflamatória sistémica
SC - Subcutâneo

TAC - Tomografia computadorizada
TAP - Peptídeo de ativação do tripsinogénio
TLI - Imunoreatividade sérica semelhante à tripsina
TP - Tempo de protrombina
TTPa - Tempo de tromboplastina parcial ativada
T- α 1-PI – Complexo Tripsina- α 1-proteínase
T4 – Hormona tiroideia tiroxina
VD - Ventrodorsal
UTCR - Relação TAP/creatinina urinária

I. ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO

O estágio curricular foi realizado no Hospital Veterinário VetOeiras, HVCLC, na área de clínica e cirurgia de animais de companhia, sob a orientação do Dr. Rui Ferreira de Almeida. Teve a duração de seis meses e meio, compreendidos entre o dia 19 de Agosto de 2013 e o dia 28 de Fevereiro de 2014, com obrigatoriedade de, no mínimo, 40 horas semanais, mais 12 horas ao fim-de-semana, intercalado com os restantes estagiários. O hospital tem serviço de atendimento permanente de 24 horas, com consultas de primeira opinião e de referência. Estão disponíveis várias especialidades como ortopedia, neurologia, dermatologia, oftalmologia, cardiologia, oncologia, medicina de animais exóticos, reabilitação e fisioterapia, comportamento animal, reprodução, endocrinologia, doenças infecciosas, ecografia e cirurgia geral. Assim, durante o período de estágio foi-me possível aprofundar os conhecimentos em todas estas áreas.

As espécies que surgiram mais frequentemente para consulta foram canídeos e felídeos, apesar de ter acompanhado ainda coelhos, porquinhos de índia, chinchilas, hamsters, tartarugas, cágados, papagaios, caturras, periquitos, canários, cobras e porcos anões, uma vez que o hospital abrange serviço de medicina de animais exóticos.

Durante as consultas, tanto gerais como de especialidade, foi-me permitido assistir, realizar e/ou auxiliar: no exame clínico, na contenção dos animais, na administração de medicamentos, na realização de exames de diagnóstico e ainda participar em discussões de diagnósticos diferenciais e opções terapêuticas. Pontualmente foi-me possível acompanhar serviços prestados ao domicílio.

As consultas eram, maioritariamente, complementadas com a realização de exames de diagnóstico (nomeadamente: análises sanguíneas e urinárias, esfregaços sanguíneos, análises coprológicas, testes rápidos, citologias coradas, medição de glicémia, medição da pressão arterial, culturas fúngicas e eletrocardiogramas), tendo-me sido permitido realizar ou auxiliar na execução, bem como na interpretação de resultados destes.

Acrescentando aos meios de diagnóstico referidos, foi-me permitido ainda executar, ou auxiliar na execução, de: radiografias, endoscopias, ecografias e ecocardiografias (por vezes acompanhadas de procedimentos como: cistocentese, abdominocentese, toracocentese, pericardiocentese, biópsia ou punção aspirativa por agulha fina de estruturas internas), com posterior discussão e interpretação de resultados.

Por ter assistido e auxiliado várias cirurgias pude desenvolver e aplicar as práticas pré-cirúrgicas como: preparação do animal, tricotomia, lavagem e desinfeção da zona cirúrgica, pré-medicação, indução anestésica, entubação, seguida de respetiva monitorização anestésica, tendo sido ajudante de várias cirurgias, e ainda com realização de alguns procedimentos e suturas. No final de cada cirurgia, o acompanhamento do animal até à sua recuperação, foram também funções da minha responsabilidade.

A nível de internamento pude participar em diversos procedimentos como: administração de medicação, controlo de fluidoterapia, monitorização dos parâmetros vitais, alimentação e higienização dos animais, contenção, colheitas de sangue e urina, realização de curvas de glicémia, controlo de transfusões sanguíneas, remoção de suturas, colocação de cateteres, algaliação e lavagem vesical, realização de enemas, oxigenoterapia, colocação ou troca de pensos, entre outros eventuais procedimentos necessários à saúde e bem-estar animal.

A realização de eutanásia, por vezes seguida de necrópsia, foi também permitida em alguns casos.

O VetOeiras está ainda associado ao Instituto de Fisioterapia e Reabilitação Animal (IFRA), onde tive também a oportunidade de desenvolver conhecimentos sobre reabilitação física e fisioterapia animal, e ainda hidroterapia, assistindo e auxiliando em diversas consultas.

Além das atividades práticas, foi ainda exigido aos estagiários a apresentação pontual de alguns casos clínicos e trabalhos sobre assuntos de interesse.

II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Introdução

O pâncreas é um órgão frágil, suscetível a várias influências adversas (Charles, 2007), sendo a pancreatite, ou inflamação pancreática, a doença pancreática exócrina mais comum, tanto no cão como no gato (Mix & Jones, 2006; Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2008; Xenoulis, 2015). Apesar do grande desenvolvimento tecnológico nos meios de diagnóstico utilizados atualmente, que proporcionou um aumento significativo do grau de reconhecimento desta doença em animais de companhia (Armstrong & Williams, 2012), a sua etiologia, fisiopatologia, diagnóstico, classificação, tratamento e prognóstico, permanecem assuntos desafiantes e controversos (Mix & Jones, 2006; Mansfield, 2011; Watson, 2012; Bazelle & Watson, 2014).

A sua importância clínica justifica-se pela elevada prevalência e mortalidade a que está associada, principalmente se não for diagnosticada e tratada atempadamente em casos severos (Hess, Saunders, Van Winkle, Shofer & Washabau, 1998; De Cock, Forman, Farver, & Marks, 2007). Justifica-se ainda pela redução da qualidade de vida dos animais que sofrem de formas crónicas, frequentemente subdiagnosticadas (Watson, 2004), com recaídas frequentes.

O diagnóstico clínico de pancreatite é difícil, não só pelo facto dos sinais clínicos e achados clínico-patológicos serem bastante inespecíficos (Hess et al., 1998; Williams, Panciera, Larson & Werre, 2013), mas também porque não existe um *gold standard* não invasivo no seu diagnóstico (Xenoulis & Steiner, 2012), sendo discutível a sensibilidade e especificidade dos meios utilizados correntemente, uma vez que muitos têm demonstrado utilidade limitada ou fraco desempenho (Mansfield, 2011; Xenoulis & Steiner, 2012).

Ao longo dos últimos anos, esta enfermidade tem sido alvo de investigação, tendo sofrido avanços significativos na tentativa de se encontrar um meio de diagnóstico ideal e uma classificação multidisciplinar, com o intuito de se obter uma uniformização de linguagem e procedimentos (Ruaux, 2003; Steiner, 2010; Mansfield, 2011).

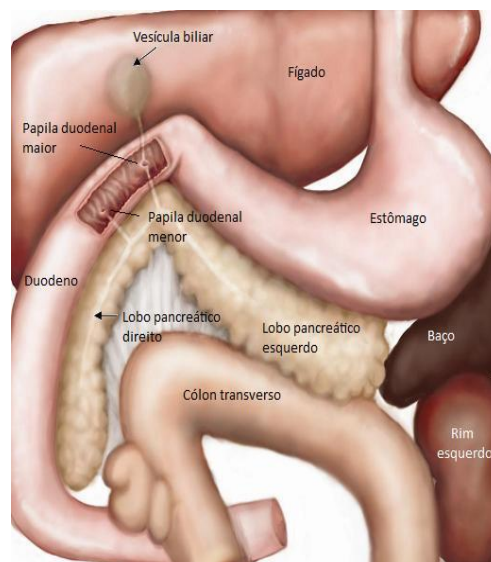
2. Embriologia e anatomia do pâncreas

Embriologicamente, o desenvolvimento do pâncreas dá-se a partir de duas proeminências, um esboço pancreático dorsal e um ventral, com origem na endoderme da parte caudal do intestino anterior (McGeady, Quinn, FitzPatrick & Ryan, 2006; Hyttel, 2010). Como resultado da rotação gástrica e intestinal, os dois esboços sobrepõem-se e fundem-se nos seus pontos de contacto, dando origem a uma única estrutura anatómica (Langman & Sadler, 2003; McGeady et al, 2006; Hyttel, 2010), sendo que o esboço dorsal dá origem à maior

parte do pâncreas, incluindo os lobos direito e esquerdo, e ainda uma parte do corpo; e o esboço ventral origina parte do corpo pancreático e parte do fígado (Hyttel, 2010). A partir deste momento, as células dos esboços proliferam ramificando-se e originando os ductos e os ácinos pancreáticos (McGeady et al, 2006; Hyttel, 2010). A porção endócrina do pâncreas é gerada a partir de algumas células epiteliais que perdem as suas conexões com o sistema de ductos, dando origem aos Ilhéus de Langerhans (McGeady et al, 2006; Hyttel, 2010).

Nos cães o ducto do lobo ventral, denominado de ducto pancreático, abre no duodeno adjacente ao ducto biliar, formando uma elevação conhecida como a papila duodenal maior; e o ducto do lobo dorsal, denominado de ducto pancreático acessório, entra no duodeno uns centímetros abaixo da papila duodenal maior, numa elevação da mucosa conhecida como a papila duodenal menor (William, 2005).

Figura 1. Representação da localização do pâncreas e a sua relação anatômica com os restantes órgãos da cavidade abdominal, na espécie canina (Fonte: Mansfield, 2012).



O pâncreas localiza-se no abdômen cranial direito, encontrando-se anatomicamente relacionado com o estômago, fígado e duodeno (William, 2005; Steiner, 2008). Pode ser diferenciado em lobo direito, adjacente ao duodeno; lobo esquerdo, em contacto com o baço; e corpo, localizado na curvatura da zona cranial do duodeno (König, Sautet & Liebich, 2005; Steiner, 2008), onde é cruzado dorsalmente pela veia porta (William, 2005). Estes lobos arquitetam uma fissura denominada de incisura pancreática (König, Sautet & Liebich, 2005).

Existem variações entre espécies no que refere ao número de ductos pancreáticos, sendo que podem persistir ambos ou, alternativamente, um deles pode atrofiar e, nestes casos, a fusão da porção remanescente do ducto que atrofia, com a parte terminal do ducto intacto, permite que a secreção dos dois lobos pancreáticos seja feita para o duodeno (William,

2005; McGeady et al., 2006). Geralmente, nos cães, os dois ductos persistem na integridade (Steiner, 2008), havendo algumas exceções em que só o ducto pancreático acessório está presente (Williams, 2005). Já na maioria dos gatos, o ducto acessório atrofia mantendo-se apenas o ducto pancreático, que se funde com o ducto biliar antes de abrir na papila duodenal maior (William, 2005; McGeady et al, 2006). Contudo, em aproximadamente 20% dos gatos o ducto pancreático acessório está também presente, desembocando na papila duodenal menor (Steiner, 2008). O lúmen do ducto pancreático é separado do duodeno pelo esfíncter de Oddi, um esfíncter muscular essencial na prevenção do retorno de conteúdo duodenal para o ducto pancreático (Steiner, 2008).

Quanto à circulação pancreática, o suprimento sanguíneo abundante é proveniente de ramos das artérias celíaca e mesentérica cranial, originárias da artéria aorta (Williams, 2005). Este órgão tem um aporte sanguíneo tripartido. O lobo direito é irrigado pelas artérias pancreático-duodenais cranial e caudal, sendo a primeira uma ramificação da artéria celíaca e a segunda uma ramificação da artéria mesentérica cranial (Williams, 2005). Já o corpo e o lobo esquerdo estão maioritariamente vascularizados por um ou mais ramos da artéria esplênica, originada na artéria celíaca, e pela artéria pancreático-duodenal caudal, ramo da artéria mesentérica cranial (König, Sautet & Liebich, 2005). As veias do pâncreas drenam para a veia porta, que se direciona ao fígado (König, Sautet & Liebich, 2005).

As ilhotas de Langerhans, ricamente vascularizadas, podem receber até 10% do fluxo sanguíneo arterial pancreático (Charles, 2007). Em cães e gatos um sistema portal centroacinar comunica o tecido exócrino com o endócrino, onde o sangue proveniente das ilhotas endócrinas se dirige aos capilares acinares antes de abandonar o pâncreas, estando as células acinares expostas a altas concentrações hormonais (Williams, 2005; Charles, 2007).

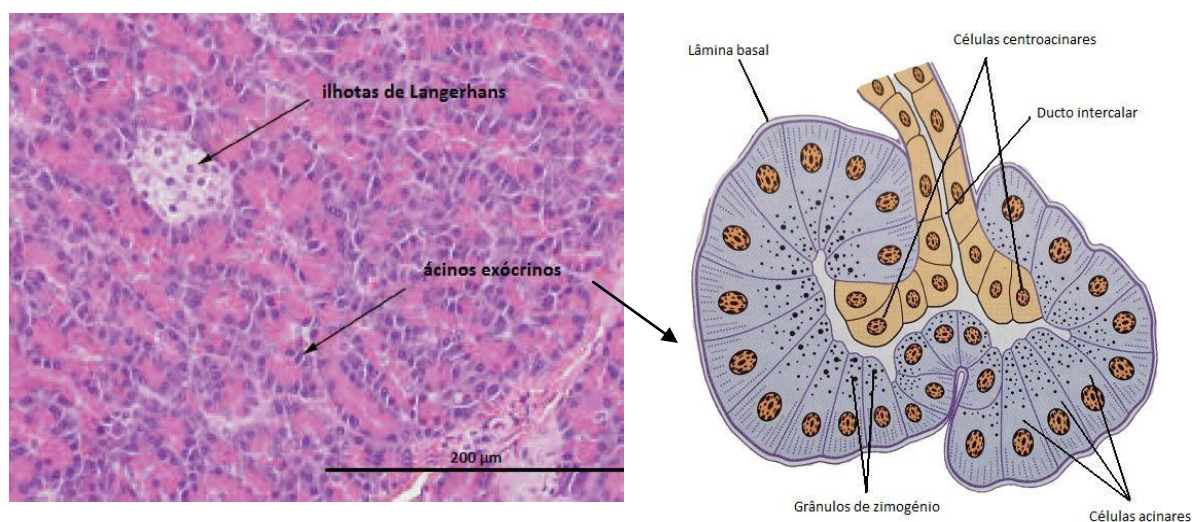
O pâncreas recebe inervação extrínseca, tanto do sistema nervoso simpático, proveniente maioritariamente do plexo celíaco e em menor proporção do plexo mesentérico anterior; como do parassimpático, proveniente do nervo vago (König, Sautet & Liebich, 2005; Charles, 2007). Esta inervação chega ao órgão seguindo as ramificações da artéria celíaca e da artéria mesentérica cranial (Williams, 2005). Foi revelado, através de técnicas histoquímicas, um rico suprimento de fibras adrenérgicas no pâncreas dos mamíferos, com gânglios distribuídos aleatoriamente por todo o parênquima e responsáveis por controlar tanto a secreção endócrina, como exócrina (Furuzawa, Ohmori & Watanabe, 1996; Williams, 2005; Charles, 2007). Porém, não é ainda totalmente compreendida a forma como os neurotransmissores controlam a microcirculação pancreática e modulam a função das células exócrinas e endócrinas na saúde e na doença pancreática (Charles, 2007).

3. Histologia do pâncreas exócrino

O pâncreas é uma glândula mista, formada por uma porção exócrina e uma endócrina, produtoras de enzimas digestivas e hormonas, respetivamente. Uma fina cápsula de tecido conjuntivo cobre o órgão, de onde são enviados septos para o seu interior, separando os lóbulos pancreáticos, ao longo dos quais se encontram os vasos sanguíneos e linfáticos (Junqueira & Carneiro, 2005). O parênquima dos lóbulos consiste quase inteiramente nos elementos epiteliais do pâncreas, incluindo os ácinos, ductos e ilhotas de Langerhans (Figura 2) (Klimstra, Hruban & Pitman, 2007).

A porção exócrina é formada como uma glândula acinosa composta, tendo como unidade excretora os ácinos pancreáticos (Figura 3) (Rodríguez, Villamandos, Mohamad, Jiménez & Ruibal, 2004), que preenchem aproximadamente 85% do pâncreas. As células acinares são polarizadas, intensamente basófilas na porção basal e acidófilas na zona apical (Rodríguez et al., 2004), com um núcleo arredondado, situado na metade inferior da célula e citoplasma apical granular eosinofílico, o que reflete a acumulação de numerosos grânulos de zimogénios (Klimstra et al., 2007), libertados por exocitose quando o pâncreas é estimulado (Mansfield, 2012). Os ácinos estão rodeados por uma lâmina basal, que é suportada por uma bainha de fibras reticulares e uma rica rede capilar (Junqueira & Carneiro, 2005).

Figuras 2 e 3: À esquerda, imagem histológica do pâncreas saudável, da espécie canina (ampliação 40x). (Fonte: Xenoulis, Suchodolski & Steiner, 2008). À direita, um esquema representativo da estrutura de um ácino pancreático (Adaptado de: Junqueira & Carneiro, 2005)



O epitélio ductal secreta água, cloro e bicarbonato, de maneira a diminuir o efeito ácido do suco pancreático e estabilizar as pró-enzimas até à sua ativação no duodeno (Williams, 2005; Junqueira & Carneiro, 2005; Klimstra et al., 2007). O sistema de ductos serve como transportador da secreção pancreática para o duodeno (Williams, 2005), sendo este

constituído por cinco porções: células centroacinares, ductos intercalares, ductos intralobulares, ductos interlobulares e ductos principais (Klimstra et al., 2007).

As células centroacinares estão localizadas no centro dos ácinos (Klimstra et al., 2007), cuja função é de revestimento e não de secreção, e funcionam como uma extensão do conduto excretor para dentro de cada ácino (Rodríguez et al., 2004). Estas células drenam para o interior dos ductos intercalares, mais pequenos, que se fundem para formar ductos intralobulares, maiores (Junqueira & Carneiro, 2005; Klimstra et al., 2007). Quando os ductos deixam os lóbulos, passam a chamar-se ductos interlobulares (Klimstra et al., 2007).

A porção endócrina do pâncreas, que corresponde apenas a 1-2% do volume desta glândula, é constituída pelas, já referidas, Ilhotas de Langerhans (Williams, 2005; Klimstra et al., 2007). As ilhotas são formadas por células endócrinas compactas, de núcleo redondo uniforme e citoplasma pálido, imersas numa rede de capilares fenestrados, e innervadas por fibras mielínicas e amielínicas do sistema nervoso autónomo, que se situam à periferia dos vasos sanguíneos (Rodríguez et al., 2004; Klimstra et al., 2007).

4. Fisiologia do pâncreas exócrino

Para se compreender totalmente as potenciais complicações da inflamação pancreática é indispensável ter conhecimento do papel do pâncreas no organismo. A sua localização anatómica e o controle das funções exócrinas são relevantes quando consideramos as diferentes etiologias da pancreatite, bem como os resultantes sinais clínicos e respetivo tratamento (Mansfield, 2012).

4.1. Composição da secreção pancreática exócrina

A mais importante função do pâncreas exócrino é a síntese e secreção de enzimas digestivas e zimogénios (Tabela 1) pelas células acinares (Steiner, 2008; Mansfield, 2012), essenciais na degradação das proteínas, gorduras e hidratos de carbono, presentes em grande quantidade na dieta dos mamíferos (Mansfield, 2012); e ainda pela secreção de outros componentes, como água e iões, principalmente bicarbonato (Tabela 1) (Williams, 2005; Steiner, 2008). Já as ilhotas de Langerhans são responsáveis pela síntese e secreção de hormonas (Steiner, 2008), sendo constituídas por diferentes tipos de células, produtoras de insulina, glucagon, somatostatina e polipéptido pancreático (Herdt, 2007; Charles, 2007), hormonas estas com importantes funções reguladoras no metabolismo e homeostasia da glucose (Charles, 2007).

Como anteriormente referido, as células acinares tanto secretam enzimas na sua forma inativa, de proenzima, como na sua forma ativa (Charles, 2007; Steiner, 2008), sendo que qualquer enzima que tenha a capacidade de digerir componentes da membrana celular, como proteínas e fosfolípidos, é obrigatoriamente secretada na forma de zimogénio (Herd, 2007; Steiner, 2008).

Tabela 1. Constituintes da secreção pancreática exócrina (Adaptado de: Charles, 2007; Steiner, 2008)

Enzimas na forma inativa (zimogénios)	Enzimas na forma ativa	Outros produtos secretados
<ul style="list-style-type: none"> ○ Tripsinogénio ○ Quimotripsinogénio ○ Proelastase ○ Profosfolipase ○ Procarboxipeptidase ○ Procolagenase ○ Procolipase 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Lipase ○ Amilase ○ Carboxielastase ○ Desoxiribonuclease ○ Ribonuclease 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Água ○ Bicarbonato ○ Procolipase ○ Fator intrínseco ○ Fatores antimicrobianos ○ Inibidor da secreção da tripsina pancreática (PSTI) ○ Fatores tróficos intestinais

A hidrólise proteica está maioritariamente a cargo das enzimas proteolíticas, onde podemos incluir as enzimas pancreáticas tripsina, quimotripsina e carboxipeptidases (Rastogi, 2007). A hidrólise dos triglicéridos ocorre pela ação da lipase pancreática, da colesteroesterase e da fosfolipase, sendo a primeira secretada na sua forma ativa, pois está dependente da colipase para exercer a sua função sobre as gotículas lipídicas (Guyton & Hall, 2006). A principal enzima responsável pela hidrólise dos hidratos de carbono é a amilase pancreática (Guyton & Hall, 2006). Para além destas a nuclease, a ribonuclease e a desoxiribonuclease, também estão envolvidas na digestão, sendo responsáveis por quebrar ligações entre nucleótidos do DNA e RNA das células dos produtos animais ou vegetais ingeridos (Rastogi, 2007).

Quando o pâncreas é estimulado a secretar o suco pancreático, este é diluído e transportado ao longo do sistema de ductos pancreáticos, na já referida secreção aquosa rica em bicarbonato, produzida pelas células centroacinares e dos ductos (Williams, 2005; Mix & Jones, 2006). A secreção pancreática tem ainda a função de inibir a proliferação bacteriana na porção proximal do intestino delgado e, em conjunto com a secreção biliar, de exercer um efeito trófico da mucosa (Williams, 2005). Apesar das enzimas pancreáticas serem cruciais na digestão da maioria dos componentes da dieta, as enzimas orais, gástricas e da bordadura em escova dos enterócitos contribuem também para este processo (Fox, 2004; Steiner, 2008).

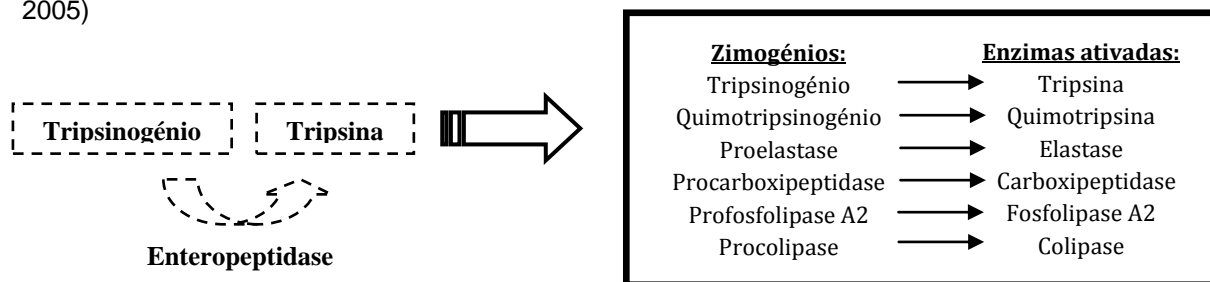
4.2. Regulação da secreção pancreática exócrina

A secreção pancreática exócrina ocorre basicamente em três fases: a cefálica, a gástrica e a intestinal. A fase cefálica é mediada pelo nervo vago e estimulada pela visão, cheiro e sabor da comida; a fase gástrica é estimulada pela distensão do estômago aquando a presença de alimento, levando à liberação de gastrina; e a fase intestinal ocorre quando o quimo entra no duodeno, com a produção e secreção de secretina e colecistoquinina (CCK) pelas células da mucosa intestinal, correspondendo à fase mais intensa de estimulação pancreática e contribuindo para 70 a 80% do total da secreção após uma refeição (Guyton & Hall, 2006; Herdt, 2007; Mansfield, 2012). A resposta a estes estímulos é, portanto, mediada por mecanismos nervosos e hormonais (Fox, 2004; Williams, 2005; Guyton & Hall, 2006; Mansfield, 2012). Existe ainda uma taxa basal lenta, presente durante o jejum (Mansfield, 2012).

Os principais mediadores da secreção pancreática são, assim, a acetilcolina, a colecistoquinina (CCK) e a secretina (Herdt, 2007), sendo as primeiras duas as principais responsáveis por estimular os ácinos pancreáticos a produzir uma grande quantidade de enzimas, enquanto a secretina é responsável pela estimulação da produção do componente aquoso de bicarbonato de sódio nos ductos (Guyton & Hall, 2006; Herdt, 2007; Mansfield, 2012). Por outro lado, a secreção de CCK a partir das células neuro-endócrinas ocorre em resposta à proteína e gordura, secreção esta que continua até o quimo ter passado para o jejuno (Fox, 2004; Steiner, 2008).

Posteriormente à libertação do suco pancreático no lúmen intestinal dá-se o desdobramento peptídico, pela enteropeptidase expressa na bordadura em escova nos enterócitos do duodeno (Nelson & Couto, 2010). Esta é particularmente eficaz na clivagem do peptídeo de ativação do tripsinogénio em tripsina e desempenha um papel crucial na ativação das enzimas digestivas (Williams, 2005). Por sua vez, a tripsina ativa mais moléculas de tripsinogénio e outros zimogénios (Figura 4).

Figura 4. Esquema de ativação das proteases e fosfolipases pancreáticas (Adaptado de: Williams, 2005)



4.3. Mecanismos de defesa pancreáticos

Sob condições normais, a atividade das enzimas digestivas sobre o tecido pancreático está impedido por uma série de mecanismos de defesa (Williams, 2005; Guyton & Hall, 2006; Steiner, 2010; Nelson & Couto, 2010). O primeiro, como já referido, é que qualquer enzima capaz de digerir os componentes da membrana celular é secretada em forma de zimogénio, sendo ativada apenas após excreção no lúmen intestinal (Williams, 2005; Guyton & Hall, 2006; Steiner, 2010; Mansfield, 2012).

Seguidamente, os zimogénios são mantidos separados dos lisossomas dentro das células acinares, rodeados por uma membrana e ligados a organelos, uma vez que as enzimas lisossomais são capazes de os ativar (Williams, 2005; Steiner, 2008; Mansfield, 2012).

Em terceiro lugar, os zimogénios são inibidos de ativação pelas condições do meio, por exemplo, pelo pH dentro dos grânulos (Steiner, 2008).

Em quarto lugar, surge a presença de uma pequena molécula inibitória, produzida e armazenada com os restantes zimogénios dentro das células acinares (Mix & Jones, 2006; Guyton & Hall, 2006; Mansfield, 2012; Steiner, 2010), denominada de inibidor secretório de tripsina pancreática (PSTI). Esta tem a função de inibir qualquer ativação prematura de moléculas de tripsina, evitando a cascata de ativação das enzimas pancreáticas e desempenhando, assim, um papel crucial na prevenção de pancreatite em animais saudáveis (Steiner, 2008).

Em quinto lugar, regista-se um fluxo unidirecional de suco no ducto pancreático, sendo que os zimogénios ativados no intestino delgado não podem retornar ao pâncreas (Steiner, 2010), pois os esfíncteres musculares nos condutos pancreáticos bloqueiam o refluxo dos conteúdos duodenais que, a nível experimental, demonstraram ser responsáveis pela indução de inflamação pancreática (Nelson & Couto, 2000; Steiner, 2010).

Em sexto e último lugar, no caso de todos estes mecanismos de segurança serem superados e ocorrer uma fuga de enzimas pancreáticas ativadas para a corrente sanguínea, estas são removidas pelos inibidores de proteases no plasma, como o inibidor de α 1-protease (α 1-PI) e as α 2-macroglobulinas (α 2-M), que se ligam às proteases, inibindo-as e removendo-as através do sistema reticuloendotelial (Williams, 2005; Steiner, 2008). Caso todos os mecanismos de defesa referidos sejam ultrapassados, as células acinares ficam danificadas, dando-se libertação de numerosos mediadores inflamatórios e radicais livres, principalmente pelos neutrófilos e macrófagos, com um importante papel na progressão da pancreatite (Steiner, 2010).

5. Pancreatite

Pancreatite refere-se à inflamação do pâncreas exócrino, e é a doença pancreática exócrina mais comum em cães e gatos. Todavia, os conhecimentos referentes a esta afeção permanecem desafiantes (Mix & Jones, 2006; Steiner, 2010; Xenoulis, 2015), uma vez que a sua classificação, diagnóstico e tratamento continuam assuntos controversos em Medicina Veterinária (Mansfield, 2011; Watson, 2012). Tem sido, recentemente, feito um grande esforço no sentido de se encontrar uma classificação universal e multidisciplinar, para as várias formas em que a inflamação pancreática é encontrada (Steiner, 2010; Mansfield, 2011), além de diversos estudos que têm contribuído para o reconhecimento da capacidade de diagnóstico dos diferentes meios existentes (Trivedi et al., 2011; Xenoulis, 2015).

5.1. Classificação da pancreatite

Na literatura veterinária, existe uma grande confusão em torno da nomenclatura, no diz respeito à classificação e definição de pancreatite, uma vez que não existe um sistema de classificação padronizado (Xenoulis, Suchodolski & Steiner, 2008; Mansfield, 2012).

A apresentação clínica dos diferentes tipos de pancreatite (aguda ou crónica) sobrepõem-se, a classificação patológica está dependente da descrição histológica e raramente é feita uma biópsia *ante mortem*, existindo assim um viés clínico na nomenclatura existente (Mansfield, 2012). Os critérios usados em Medicina Humana podem ser adaptados para Medicina Veterinária, definindo pancreatite aguda (PA) como inflamação pancreática súbita, sem alterações histológicas permanentes depois da recuperação; enquanto pancreatite crónica (PC) é descrita como um processo contínuo de inflamação, que leva a fibrose e atrofia pancreática, podendo, ou não, estar acompanhada de disfunção permanente do pâncreas (Watson, 2004; Williams, 2005; Xenoulis et al., 2008; Steiner, 2010).

A PA não pode ser clinicamente diferenciada da PC, sendo que, ambas se podem encontrar associadas tanto a complicações locais como sistémicas, estando a severidade e o prognóstico de cada uma dependentes da presença, ou ausência, destas complicações (Xenoulis et al., 2008; Steiner, 2010). Assim, a diferenciação de inflamação aguda de crónica deverá ser baseada nos achados histopatológicos (Ferrerri et al., 2003; Newman et al., 2004; De Cock et al., 2007; Steiner, 2010; Trivedi et al., 2011; Mansfield, 2012; Bazelle & Watson, 2014). Atualmente, o único meio de diagnóstico aceite como definitivo é a histopatologia, sendo considerado o *gold standard*. Contudo, é o realizado com menos frequência pois é o meio de diagnóstico mais invasivo (Xenoulis et al., 2008; Mansfield, 2012; Bostrom et al., 2013). Além disso, o facto de por vezes lesões inflamatórias microscópicas serem difíceis de observar uma vez que estão frequentemente localizadas, de serem necessárias várias amostras pancreáticas (Newman et al., 2004; Xenoulis et al.,

2008; Pratschke, Ryan, McAlindent & McLauchlan, 2014), de ser potencialmente perigoso em animais hemodinamicamente instáveis (Xenoulis & Steiner, 2008), de ser dispendioso e de ter respostas demoradas (Watson et al., 2007), são fatores que fazem com que não seja rotineiramente utilizado. Assim, em clínica, a denominação de aguda e crônica é vulgarmente baseada na gravidade e duração dos sinais clínicos, o que nem sempre corresponde à realidade (Watson, 2012).

5.1.1. Pancreatite aguda

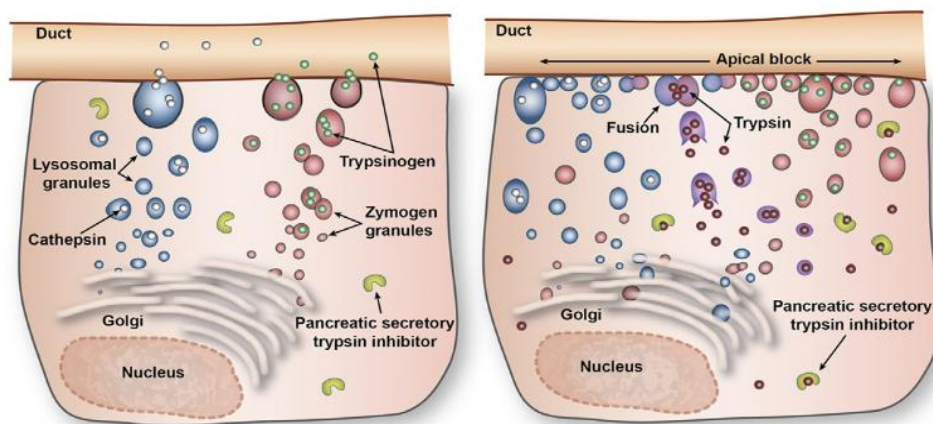
A PA corresponde a um grupo de lesões reversíveis, caracterizadas por inflamação pancreática aguda, variando quanto à severidade (Hruban & Wilentz, 2005; Hruban & Iacobuzio-Donahue, 2010) e duração do processo inflamatório, estando quase sempre associada a danos nas células acinares (Clare-Salzler, Crawford & Kumar, 2003; Newman et al., 2004). É geralmente caracterizada pela presença de um infiltrado inflamatório neutrofilico, ou linfocítico, edema e possível necrose, mas sem qualquer grau de fibrose ou inflamação crônica (Newman, Steiner, Woosley, Barton & Williams, 2006; Watson et al., 2007; De Cock et al., 2007).

A morfologia da PA sugere que esta decorre diretamente de dois eventos fundamentais: a autodigestão pancreática por enzimas inapropriadamente ativadas, causando destruição proteolítica do parênquima pancreático (Clare-Salzler et al., 2003; Hruban & Wilentz, 2005; Hruban & Iacobuzio-Donahue, 2010) e o dano celular causado pelas citocinas inflamatórias (Clare-Salzler et al., 2003; Hruban & Wilentz, 2005; Hruban & Iacobuzio-Donahue, 2010).

A ativação prematura inapropriada do tripsinogénio em tripsina é apontada como o evento chave capaz de iniciar o processo de autodigestão pancreática (Hruban & Wilentz, 2005), não sendo, ainda, os mecanismos ativadores dos zimogénios inteiramente claros (Hruban & Wilentz, 2005; Steiner, 2008). Conhecem-se, porém, vários fatores de risco, que podem levar a esta ativação prematura (Steiner, 2008). Um dos eventos descrito como iniciador, é a fusão dos zimogénios pancreáticos com as proteases lisossomais dentro das células acinares, devido a um bloqueio apical (Williams, 2005; Mansfield, 2012). Esta é conhecida como a Teoria da Co-localização (Figura 5) (Mansfield, 2012). Segundo esta teoria, a catepsina B - uma protease lisossomal - ativa o tripsinogénio em tripsina com posterior ativação dos restantes zimogénios, iniciando-se assim a cascata de ativação enzimática quando o PSTI (Inibidor pancreático da secreção de tripsina) se esgota (Watson, 2004; Williams, 2005; Charles, 2007; Steiner, 2010; Mansfield, 2012). Outra possível causa que leva à ativação antecipada da tripsina, é o stresse oxidativo ou a hipotensão que, geralmente, piora com o pH acinar baixo e com as elevadas concentrações intracitosólicas de cálcio (Charles, 2007; Mansfield, 2012).

A posterior migração de neutrófilos para o pâncreas, com libertação de múltiplos mediadores inflamatórios e radicais livres (Steiner, 2010), altera ainda a circulação pancreática, contribuindo para exacerbar a inflamação (Mansfield, 2012).

Figura 5. Demonstração da teoria da Co-localização, onde na célula normal (à esquerda), os grânulos de zimogénio e os lisossomas, produzidos ambos no complexo de Golgi, são transportados separadamente. Na célula anormal (à direita), há um bloqueio apical que permite que os grânulos de zimogénio se fundam com os lisossomas, sendo o tripsinogénio ativado em tripsina no interior da célula acinar (Fonte: Mansfield, 2012).



5.1.1.1. Necrose pancreática aguda

Charles (2007) distingue necrose pancreática aguda (NPA) como uma subsecção de pancreatite, na 5ª edição do livro de referência de Patologia Veterinária, “Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals”, defendendo que a predominância de necrose sobre a inflamação no pâncreas suporta o uso deste termo em lugar de pancreatite aguda. Já Newman et al., (2004) denominam de pancreatite aguda necrotizante a forma mais grave de PA, caracterizada pela extensa necrose pancreática e peri-pancreática, acompanhada de hemorragia intersticial. No entanto, a maioria dos clínicos usa o termo de “pancreatite” para descrever ambas as condições, o que é compreensível uma vez que ambas se manifestam com uma grande sobreposição de sinais clínicos e, sem a realização de uma biópsia, é impossível fazer a distinção entre elas (Xenoulis, 2015).

Charles (2007) considera que a pancreatite aguda e a necrose pancreática aguda têm diferentes etiologias, patogêneses e características histológicas. Já Mansfield (2010) refere que o mais provável é que sejam respostas ao mesmo estímulo, mas com progressão e resultado final diferente.

A NPA é comum em cães e, ocasionalmente, vista em gatos, podendo manifestar-se como aguda e potencialmente mortal, ou como um síndrome crónico recidivante que culmina em insuficiência pancreática exócrina (IPE) e/ou diabetes mellitus (DM) (Charles, 2007), o que se mostra contraditório, pois a definição de PA é, na maioria das literaturas, considerada

uma condição totalmente reversível, ao contrário da NPA, que pode persistir e originar patologias secundárias (Mansfield, 2011). A lesão inicial é descrita como necrose e reação inflamatória à periferia dos lobos afetados, resultante da libertação local de enzimas proteolíticas e lipolíticas estando o sistema de ductos e parênquima centro-lobular nas fases iniciais intactos (Charles, 2007).

A elastase e fosfolipase A ativadas têm particular importância na expansão da área de necrose pancreática e, juntamente com a tripsina e lipase, danificam as paredes dos vasos sanguíneos, com libertação de aminas vasoativas, provocando um aumento da permeabilidade vascular, edema, hemorragia, trombose e necrose. As citoquinas, ácido nítrico e enzimas digestivas ativadas são libertadas na circulação com consequente resposta inflamatória sistémica, hipotensão, choque hipovolémico, CID, falha multiorgânica e morte. Infecções secundárias são raramente observadas nestas espécies havendo, no entanto, muitas dúvidas na recuperação total deste processo patológico na maioria dos animais afetados, suspeitando-se da permanência de um processo necrotizante assintomático, até à destruição total do órgão (Charles, 2007).

5.1.2. Pancreatite crónica

A PC é definida como uma doença inflamatória contínua do pâncreas, caracterizada por alterações morfológicas irreversíveis que, tipicamente, causam dor e/ou perda de função permanente (Watson, 2012), perda contínua de parênquima e substituição deste por tecido fibroso (Clare-Salzler et al., 2003; Cullen, 2007; Hruban & Iacobuzio-Donahue, 2010). De uma forma geral, a PC é clinicamente descrita como um processo mais ligeiro e menos associado a complicações (Watson, 2004; Steiner, 2010), o que nem sempre é verdade, pois esta pode aparecer como um episódio de agudização após uma fase subclínica (Watson, 2012).

Até há relativamente pouco tempo, acreditava-se que no cão, a PA era bastante mais frequente que a PC. Tem sido, porém, provado histologicamente que existe uma alta prevalência de PC (Watson, 2012; Bostrom et al., 2013) e, consequentemente, têm sido vários os estudos feitos com o intuito de conhecer melhor a doença nesta espécie.

Também nos gatos se sabe que a PC é bastante mais comum que a PA (Armstrong & Williams, 2012), mas a sua prevalência real permanece desconhecida em ambas as espécies (Watson et al., 2007; Xenoulis et al., 2008; Watson, 2012). A PC pode apresentar-se clinicamente associada a episódios repetidos de dor abdominal moderada a aguda, ou pode permanecer silenciosa até ao desenvolvimento de IPE ou DM (Hruban & Iacobuzio-Donahue, 2010), quando o pâncreas perde mais de 80 a 90% do tecido funcional (Cullen, 2007; Watson, 2012).

Histologicamente, a PC está, geralmente, associada a fibrose, perda gradual de tecido pancreático e infiltrado mononuclear inflamatório, linfocítico e/ou linfoplasmocítico (Watson et al., 2007; Watson, 2012). Contudo, vários estudos feitos, tanto em humanos como em animais, têm demonstrado que muitas das doenças inflamatórias do pâncreas são na realidade histologicamente agudas e crônicas em simultâneo (Forman et al. 2004; De Cock, et al., 2007; Steiner, 2010; Watson, 2012; Trivedi et al., 2011; Bostrom et al., 2013), podendo nestes casos ser intitulada de pancreatite crônica ativa (Xenoulis et al., 2008) ou de pancreatite aguda-ou-crônica (Watson, 2012), consoante os autores, e resultando num infiltrado misto de células inflamatórias, edema, necrose e fibrose (Steiner, 2010; Trivedi et al., 2011; Watson, 2012).

5.2. Epidemiologia

O facto de não existir um meio de diagnóstico ideal, bem como a falta de evidências que correlacionem os achados histopatológicos com a apresentação clínica, não ajudam no conhecimento da exata prevalência desta doença (Xenoulis & Steiner, 2008; Steiner, 2010; Bazelle & Watson, 2014); mas, com o aumento do índice de suspeita, é atualmente aceite como relativamente comum (Xenoulis & Steiner, 2008; Steiner, 2010). Um estudo de necrópsia, realizado em 1990, apontou para uma prevalência de 1% e 0,6%, em cães e gatos, respetivamente (Steiner, 2008). Mas recentemente, têm sido vários os estudos histopatológicos que têm demonstrado que esta doença é bastante mais comum do que anteriormente relatada.

Referentemente à espécie canina, Newman et al. (2004), Newman et al., (2006) e Trivedi et al. (2011) relataram, respetivamente, evidência histológica de pancreatite em 64,4%, 91,8% e 90% do total de animais incluídos em cada estudo, e sujeitos a necrópsia. No entanto, apesar da elevada frequência de achados histopatológicos reportada, as lesões mais comumente encontradas correspondiam a hiperplasia nodular exócrina (80,2%) e inflamação linfocítica (52,5%), no estudo de Newman et al., (2006); e no de Trivedi et al., (2011), 89% dos casos tinham lesões compatíveis com doença leve, sendo que em apenas 11% correspondiam a severidade moderada a grave. Watson et al., (2007) reportaram achados histológicos de PC em 34% dos 200 cadáveres de cães, também selecionados aleatoriamente e sujeitos a necrópsia, mas achados de PA foram encontrados em apenas 2,6% dos animais. Este estudo confirmou assim que, na espécie canina, a incidência de PC é superior à de PA, contrariando o que era tradicionalmente aceite, e concordando com os estudos acima citados (Newman et al. 2004; Newman et al., 2006; Watson et al., 2007).

Também a exata prevalência de pancreatite em gatos permanece uma incógnita, variando desde 0,6% até 67% (Steiner, 2008; Xenoulis et al., 2008; Bazelle & Watson, 2014). Esta marcada diferença, na percentagem obtida nos diferentes estudos, deve-se à divergência da

população e dos critérios usados em cada um (Bazelle & Watson, 2014), sendo que em alguns é relatada a frequência clínica e noutros a histopatológica, e sendo a primeira bastante inferior à histopatológica, pois a maioria dos casos leves ou crónicos permanecem subdiagnosticados (Watson, 2004; Xenoulis et al., 2008).

O pâncreas de 115 cadáveres de gatos, aleatoriamente eleitos, foi examinado histologicamente por De Cock et al., (2007), tendo sido revelados achados consistentes com PC e/ou PA em 67% dos casos, 45% dos quais se encontravam aparentemente saudáveis. Destes animais, 50,4% tinham unicamente PC e 6,1% tinham PA, sendo que achados simultâneos de PC e PA, foram encontrados em apenas 9,6% dos casos. Este estudo revelou, assim, uma frequência de pancreatite felina bastante superior à reportada no primeiro referido, de 0,6%, indo ainda ao encontro de resultados obtidos em diferentes estudos, que revelaram que 65 a 89% do total de casos de pancreatite em gatos, correspondem a casos de PC (Xenoulis et al., 2008), sendo este tipo de pancreatite bastante mais frequente que a PA (Mansfield & Jones, 2000a; Xenoulis et al., 2008; De Cock et al., 2007; Bazelle & Watson, 2014).

5.3. Etiologia e fatores de risco

A causa inicial de pancreatite é frequentemente desconhecida, permanecendo idiopática na maioria dos casos (Steiner, 2010; Bazelle & Watson, 2014; Xenoulis, 2015). São, porém, conhecidos diversos fatores de risco como possíveis desencadeadores desta doença (Nelson & Couto, 2000; Steiner, 2010).

Cães e gatos de qualquer idade, raça ou sexo podem desenvolver pancreatite, apesar de se saber que alguns grupos podem estar mais predispostos (Xenoulis, 2015).

Animais entre a idade média a velhos (geralmente com mais de cinco anos) parecem ter maior propensão para esta doença (Hess et al., 1998; Elliott, 2005; Charles, 2007; Watson et al., 2007; Armstrong & Williams, 2012; Xenoulis, 2015). No que refere à espécie canina, surge com maior frequência em fêmeas e em animais com excesso de peso (Hess et al., 1998; Williams, 2005; Charles, 2007; Watson et al., 2007; Xenoulis et al., 2008), e vulgarmente associado a um historial de indiscrição alimentar ou de uma refeição muito rica em gordura (Williams, 2005; Steiner, 2010). Porém, James, Mansfield, Steiner, Williams & Robertson (2009), não comprovaram efeitos significativos na concentração sérica do TLI e do PLI, em dez cães alimentados com dietas que apresentavam diversos teores em gordura. Lem, Fosgate, Norby & Steiner (2008) sugeriram que a ingestão de alimentos incomuns, o facto de serem esterilizados e/ou terem realizado uma cirurgia previamente, aumentava a probabilidade dos cães terem pancreatite.

A presença de hiperlipidémia é, aparentemente, bastante comum em casos de PA (Williams, 2005; Steiner, 2010). Contudo, continua incerto se esta é causa ou efeito da doença

(Xenoulis, 2011), pois pode resultar de enfermidade endócrina como hipotireoidismo, DM ou hiperadrenocorticism, doenças estas também descritas como fatores de risco de inflamação pancreática (Hess et al., 1998; Charles, 2007; Steiner, 2008; Forcada et al. 2008; Watson, 2012; Mansfield, 2012). Além disso, a polifagia associada a estas condições pode levar à ingestão de comida inapropriada (Mansfield, 2012). Na raça Schnauzer miniatura, a hipertriglicerémia pode ser idiopática, estando possivelmente relacionada com a alta prevalência da doença nesta raça (Williams, 2005). Steiner (2010), relata um estudo feito pela Universidade de Illinois, entre 1994 e 2004, em que as raças mais representadas, além da já referida, são o Pastor de Shetland, Yorkshire Terrier, Poodle miniatura e Bichon Frise, entre muitas outras citadas. No estudo de prevalência de Watson et al. (2007), as raças mais reportadas foram Cavalier King Charles Spaniel, Collie, Boxer e Cocker spaniel. Um estudo reportou que os gatos de raça siamesa estão mais predispostos a desenvolver pancreatite, todavia De Cock et al., (2007) não encontraram nenhuma correlação entre as raças de gatos e a predisposição para esta doença (De Cock et al., 2007).

Em humanos, pancreatite hereditária está bem descrita (Bishop, Xenoulis, Levinski, Shuchodolski & Steiner, 2010), pelo que a alta prevalência em Schnauzers miniatura sugere igualmente uma relação hereditária nesta espécie (Steiner, 2010). Foram, recentemente, identificadas três mutações no gene SPINK1, provavelmente responsáveis pela propensão desta raça, o mesmo gene implicado na pancreatite hereditária humana, que codifica o PSTI (Steiner, 2008; Bishop et al., 2010).

Mais de 50 fármacos estão implicados como potenciais causadoras de pancreatite em humanos e muitas delas são, também, usadas em medicina veterinária (Williams, 2005; Steiner, 2010). Porém, o seu efeito na inflamação pancreática está provado num limitado número de fármacos em animais (Steiner, 2008). Wright et al., (2009) testaram o uso dos fármacos L-asparaginase e vincristina em 52 cães com linfoma previamente diagnosticado, não tendo o uso destes originado evidências estatisticamente significativas de gerar pancreatite clínica. No entanto, em alguns casos isolados deste estudo, verificaram-se elevações na concentração da lipase pancreática canina (cPL) aquando do uso da L-asparaginase isolada, além de que, em 14% dos casos em que os dois fármacos foram usados em conjunto, também se averiguou um aumento desta enzima pancreática específica, podendo o uso destes estar na origem de pancreatite subclínica. Também Schleis, Rizzo, Phillips, & LeBlanc (2011) reportaram o caso de um cão com linfossarcoma tratado com L-asparaginase, ao qual foi diagnosticado pancreatite 48h após o tratamento. Além destes fármacos, Steiner, Xenoulis, Anderson, Barr e Williams (2008b) alertaram para o risco de pancreatite com a administração de brometo de potássio, isoladamente ou em combinação com o fenobarbital, em animais epiléticos; e a azatioprina foi, também, reportada como causa inicial de NPA em cães (Charles, 2007). Os corticosteróides foram recentemente removidos da lista de potenciais indutores de pancreatite (Williams, 2005;

Steiner, 2010), pelo que o tratamento desta doença com corticosteróides não é, atualmente, considerado contra-indicado (Steiner, 2008). Assim, é necessário ter atenção à medicação que os animais com suspeita de pancreatite, sem causa determinada, estão a fazer e descontinuar quaisquer medicamentos que possam estar relacionados com a sua etiologia (Williams, 2005; Steiner, 2010). Adicionalmente, a administração de inseticidas contendo inibidores de colinesterase e agonistas colinérgicos, veneno de escorpião e a intoxicação por zinco foram também reportados como possíveis originadores de inflamação pancreática (Williams, 2005; Steiner, 2010).

O trauma abdominal é um fator importante, principalmente em gatos. Um estudo recente, de Zimmermann et al. (2013), em 34 gatos que sofreram quedas de grande altura, diagnosticou pancreatite em oito gatos por ecografia e em nove por aumento da concentração de fPLI ($>5,4\mu\text{g/L}$), 12 a 24h após a queda, tendo a prevalência deste estudo sido de 35% (12/34 gatos). A manipulação cirúrgica pode também ser apontada, apesar de causa pouco provável (Charles, 2007; Steiner, 2010).

Os gatos têm frequentemente doenças inflamatórias concomitantes no pâncreas, fígado e intestino delgado, denominando-se clinicamente de “triadite”. Existe associação entre as diferentes doenças devido à relação anatómica e funcional entre o ducto biliar comum, ducto pancreático principal e o duodeno nesta espécie (Xenoulis & Steiner, 2009; Bazelle & Watson, 2014). A patogénese não é bem clara mas é proposto que, pela sua proximidade anatómica, haja refluxo de bÍlis ou de conteúdo luminal, incluindo bactérias, para os ductos pancreáticos (Bazelle & Watson, 2014). Estudos reportam esta associação, pois referem a presença de pancreatite em 50 a 64% de gatos com colangite, 39% dos quais com IBD simultaneamente (Xenoulis et al., 2008).

Hipotensão, doença cardíaca, cirurgia, anestesia entre outras causas de isquémia, como a própria inflamação pancreática, podem ser também determinantes no desenvolvimento ou progressão da inflamação, pela retenção das enzimas ativas, depleção das proteínas antiproteolíticas e redução da eliminação dos produtos tóxicos (Steiner, 2010; Bazelle & Watson, 2014).

A obstrução do ducto pancreático por cálculos, neoplasias, espasmo do esfíncter, edema do ducto pancreático ou parede duodenal, parasitas entre outros, também podem estar relacionados (Williams, 2005; Steiner, 2010), não sendo causas de grande importância no cão (Newman et al., 2004) e, apesar de ocasionalmente reportado, não parecem ser causas comuns em gatos (Bazelle & Watson, 2014).

No gato, a hipercalcémia aguda experimental exibiu uma relação de causa-efeito com a inflamação pancreática mas, clinicamente, é pouco relevante e sabe-se que a hipercalcémia iatrogénica raramente induz pancreatite, tanto no cão como no gato (Steiner, 2010; Washabau, 2010).

Ainda alguns agentes virais e parasitários mostraram (*Toxoplasma gondii*, *Amphimerus pseudofelineus*) ou levantaram suspeitas (*Eurytrema procyonis*, Calicivírus felino, Coronavírus felino, Vírus da panleucopénia felina e o Herpesvírus felino tipo 1) de estarem possivelmente relacionados (Xenoulis et al., 2008; Xenoulis & Steiner, 2009). Mylonakis et al. (2014) demonstrou, recentemente, o aumento de cPLI sérico em quatro dos 20 cães (20%) naturalmente infetados com *Ehrlichia canis*, suportando que este pode ser responsável por inflamação pancreática. Porém, nenhum dos dez Beagles, infetados experimentalmente neste estudo, demonstrou sinais GI nem aumento do cPLI, podendo estar associada à diferente patogenicidade devido à variação genética da *E. canis*.

Como se pode constatar, são diversos os fatores possivelmente relacionados com a origem desta doença pancreática, sendo de extrema importância a recolha de um historial completo do animal, aquando da suspeita de pancreatite.

5.4. Fisiopatologia

A fisiopatologia de pancreatite é ainda um tema em desenvolvimento (Mansfield, 2012). Como anteriormente referido, pela extrapolação de resultados obtidos em estudos experimentais e em medicina humana, é atualmente aceite que o evento iniciador desta seja a fusão dos zimogénios pancreáticos e dos lisossomas, devido a um bloqueio apical dentro das células acinares (Williams, 2005; Steiner, 2010; Mansfield, 2012) levando à ativação prematura da tripsina, e posterior ativação dos restantes zimogénios (Mansfield, 2012). A autodestruição acinar, com posterior início da cascata de ativação, leva a uma reação inflamatória local e/ou sistémica, associada a várias complicações (Steiner, 2010). São diversos os fatores que contribuem na progressão e amplificação da doença, tais como:

- A tripsina, além da autodigestão pancreática e da ativação de restantes proteases, contribui ainda para a coagulação e fibrinólise (CID), trombose dos vasos sanguíneos pancreáticos com isquémia, e estimula a libertação de histamina pelos mastócitos, provocando edema e hemorragia;
- A ativação da elastase leva a degradação da elastina na parede dos vasos sanguíneos, causando hemorragia, edema e stresse respiratório;
- A fosfolipase A é responsável pela hidrólise das membranas plasmáticas, necrose celular e libertação de substâncias tóxicas que também levam a stresse respiratório e sinais neurológicos;
- A quimotripsina leva à produção de radicais livres derivados do oxigénio;
- A quinina produz vasodilatação e hipoperfusão pancreática;
- A ativação do complemento produz lesão membranar e agregação leucocitária;
- A lipase pancreática hidrolisa a gordura local e leva também à precipitação de sais de cálcio na região peri-pancreática (Williams, 2005; Steiner, 2008; Mansfield, 2012).

Esta reação local leva ao aumento da migração de neutrófilos e macrófagos para o pâncreas, com libertação de numerosos mediadores inflamatórios e radicais livres (Williams, 2005; Steiner, 2010), responsáveis pela alteração do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular, além de quimiotáticos (Mansfield, 2010). Esta reação inflamatória pode dar origem a várias complicações sistêmicas, podendo mesmo culminar em falha multiorgânica (Steiner, 2010).

5.5. Complicações

As complicações da pancreatite podem ser agrupadas em locais e sistêmicas (Mansfield, 2011), sendo que as locais envolvem o pâncreas e a região peri-pancreática como abscessos, pseudoquistos, necrose, celulite e saponificação da gordura (Williams, 2005; Steiner, 2010); e as sistêmicas, que podem envolver múltiplos sistemas orgânicos, são mediadas pelas várias cascatas inflamatórias acima referidas (Williams, 2005; Steiner, 2008; Mansfield, 2011), podendo levar a choque cardiovascular, CID, falha multiorgânica e morte, apenas algumas horas após o aparecimento dos sinais clínicos (Mansfield, James & Robertson, 2008; Xenoulis, 2015).

A severidade e o prognóstico de cada caso estão dependentes da presença ou ausência destas complicações, extensão e duração em que se encontram (Spillmann, 2007; Steiner, 2008; Mansfield et al., 2008).

Podem ainda ser divididas em sequelas agudas ou crônicas:

Tabela 2: Complicações agudas e crônicas de pancreatite (Adaptado de: Watson, 2004 e Williams, 2005)

Sequelas agudas	Sequelas crônicas
<ul style="list-style-type: none"> ○ Desidratação ○ Acidose metabólica ○ Azotemia pré-renal ○ Distúrbios electrolíticos (Hipocalémia, hiponatremia, hipoclorémia, hipocalcémia e hipomagnesémia) ○ Envolvimento hepático (lesão e necrose hepatocelular, colecistite/ colangiohepatite) ○ Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) ○ Hipotensão sistêmica ○ Síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA) ○ Arritmias cardíacas ○ Coagulopatias ○ Coagulação intravascular disseminada (CID) ○ Abscessos pancreáticos ○ Pseudoquistos pancreáticos 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Insuficiência pancreática exócrina ○ Diabetes mellitus (80% de perda de células β, das ilhotas de Langerhans) ○ Fibrose a rodear ducto biliar, com obstrução ○ Potencial transformação neoplásica ○ Abscessos pancreáticos ○ Pseudoquistos pancreáticos

6. O diagnóstico de pancreatite

O diagnóstico clínico de pancreatite permanece bastante desafiante (Steiner, Wilson & Williams, 2004; Xenoulis et al., 2008; Trivedi et al., 2011; Bazelle & Watson, 2014). O maior obstáculo na validação e avaliação dos testes de diagnóstico, é a inexistência de um *gold standard* viável e com aplicação clínica, sendo a histopatologia o único meio de diagnóstico considerado definitivo. Porém, a sua execução e interpretação é relativamente problemática (Sherding et al., 2003; Xenoulis, 2015).

É particularmente difícil a determinação de um valor exato para a sensibilidade de um meio de diagnóstico, pois este está dependente de vários fatores: tipo de estudo, critérios usados na classificação de pancreatite, tipo de pancreatite presente (aguda, crônica, leve, grave), valores de referência usados, entre outros. Assim, a comparação de resultados entre vários estudos é relativamente comprometedora (Xenoulis, 2015).

6.1. Apresentação clínica e exame físico

A apresentação clínica dos animais com pancreatite é muito variável (Mansfield, 2012). A história e os sinais clínicos associados são pouco específicos e podem estar relacionados com muitas outras causas (Mix & Jones, 2006; Xenoulis, 2015).

Os sinais clínicos mais frequentemente reportados na espécie canina são: anorexia (59,1-91%), fraqueza (79%-80%), vômito (63-90%), diarreia (33-36,4%), perda de peso (11%), dor abdominal (45,4-58%) e PU/PD (50%) (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a; Weatherton & Streeter, 2009; Mansfield, 2012; Bostrom et al., 2013). Outros sintomas, como anomalias neurológicas, melena, perda de peso, hematemese e hematoquécia podem também estar presentes, embora com menos frequência (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a; Bostrom et al., 2013). Ao exame físico desidratação (97%), icterícia (26%), dor abdominal (27-58%), hipertermia (23-32%) ou hipotermia (7%), murmúrios cardíacos e/ou pulmonares (11-20%) e alterações de coagulação (11%) (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a; Bostrom et al., 2013) podem estar presentes. Cães com PC têm tendência a apresentar sinais clínicos intermitentes, menos específicos e mais leves, que os com PA (Bostrom et al., 2013; Xenoulis, 2015).

Já os sinais clínicos mais comumente descritos em gatos foram, semelhantemente, anorexia (37-97%), letargia (17-100%), vômito (26-62%), perda de peso (9-62%), diarreia (11-40%) e PU/PD (27%); e os achados mais frequentemente registados no exame físico foram desidratação (33-92%), palidez das mucosas (30%), icterícia (11-24%), dor abdominal (20-52%), dispneia (15-20%), hipotermia (36-68%) ou hipertermia (12%) e a presença de uma massa abdominal palpável (3-23%) ou ascite (Hill & Van Winkle, 1993; Kimmel, Washabau & Kenneth, 2001; Ferreri et al., 2003; Forman et al., 2004; Willard, 2012; Stockhaus et al., 2013; Williams et al., 2013). Importante sublinhar que muitos dos casos de

pancreatite felina, apresentam apenas anorexia e letargia, e nem sempre sintomas GI (Xenoulis, 2015), deparando-se geralmente, com sinais de menor severidade que os cães, pelo facto de terem com maior frequência doença na forma leve ou crónica (Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2008).

O estudo de Trivedi et al., (2011) relata que apenas 35% dos cães com cPL aumentado (acima de 400µg/L) apresentava dor abdominal. Porém, Steiner (2010) e Willard (2012) acreditam que num animal com pancreatite devemos suspeitar sempre da presença de dor, sendo a posição de “oração muçulmana” que alguns cães adotam, colocando os membros anteriores estendidos, o esterno em contacto com o chão e os membros posteriores levantados, uma manifestação característica.

Os achados clínicos variam de caso para caso, dependendo da severidade da doença e do grau associado de desidratação e choque, sendo que animais afetados gravemente apresentam sinais clínicos sistémicos, tais como, taquicardia, taquipneia, aumento do TRC, hipotermia ou hipertermia, mucosas secas, icterícia e distúrbios hemorrágicos (sangramentos ou petéquias) (Ferreri et al., 2003; Steiner, 2008; Mansfield, 2012; Willard, 2012), enquanto que os afetados com pancreatite leve ou mediana, geralmente apresentam sinais menos dramáticos ao longo de semanas, permanecendo muitos dos casos subclínicos (Mix & Jones, 2006; Watson et al., 2007; Spillmann, 2007; Steiner, 2010; Mansfield, 2012; Willard, 2012).

6.2. Diagnósticos diferenciais

Uma vez que casos de abdómen agudo, tal como em situações de obstrução ou invaginação intestinal; torção de estômago; presença de corpos estranhos gástricos ou intestinais; casos de piómetra fechada; e casos de peritonite séptica, se apresentam também com sintomas gastrointestinais agudos, nestas situações devem ser, prioritariamente eliminadas estas causas, sendo a realização de uma radiografia abdominal, ou ecografia, de grande utilidade (Hess et al., 1998; Simpson, 2006), uma vez que todas estas exigem intervenção cirúrgica urgente (Mansfield, 2012).

Pelo facto de não existirem sinais clínicos patognomónicos para pancreatite, pode ainda haver suspeita de: gastroenterite aguda inespecífica; intolerância alimentar; ulceração gastrointestinal; infiltração neoplásica; cetoacidose diabética; urémia, hepatite aguda; infeção sistémica; intoxicação; obstrução urinária; alterações neurológicas e metabólicas, entre outras (Simpson, 2006; Mansfield, 2012). Assim, os diagnósticos diferenciais variam muito de caso para caso, tal como os sintomas e achados clínicos associados.

6.3. Exames laboratoriais de rotina

A realização de um hemograma e de um perfil bioquímico, idealmente em conjunto com o ionograma e urianálise, apesar de não terem resultados específicos para pancreatite, não servindo como meio de diagnóstico (Xenoulis, 2015), são de elevada importância para descartar outras afecções, estabelecer referências do estado geral do paciente e avaliação da evolução clínica do animal durante o tratamento (Steiner, 2010; Mansfield, 2011; Xenoulis, 2015).

6.3.1. Hemograma, perfil bioquímico e alterações eletrolíticas

Em animais com inflamação pancreática, qualquer tipo de alteração hematológica pode estar presente. Geralmente, casos mais graves de doença apresentam alterações significativas como resultado de hipovolêmia ou inflamação (Xenoulis & Steiner, 2009; Mansfield, 2012; Xenoulis, 2015), apesar de inespecíficas. No entanto, é usual que não seja observada qualquer tipo de alteração hematológica, principalmente em casos leves (Xenoulis, 2015).

Hess et al., (1998) registaram como mais significativas em cães com PA: leucocitose (61,7%), neutrofilia com desvio à esquerda (55,4%) e trombocitopenia (58,8%), podendo esta última ser indicadora de CID, juntamente com a anemia observada em 28,6% dos casos. Em apenas 3,3% foi observada leucopenia e os valores do eritograma, fora a anemia, estavam maioritariamente normais, sendo que um aumento no hematócrito pode ser observado em alguns, associado a desidratação (Hess et al., 1998; Williams, 2005). No estudo de Bostrom et al. (2013), em cães com PC, os achados mais frequentes no hemograma foram: leucocitose (45%), neutrofilia (60%) e linfopenia (61%), com trombocitopenia e anemia em apenas 19% dos casos.

Hess et al., (1998) e Bostrom et al. (2013) identificaram, também, uma série de alterações bioquímicas: Hess et al., (1998) registou hiperglicemia em 29,7% dos casos. Porém, a maioria destes apresentava simultaneamente DM. Registou também em 39,1% dos casos, hipoglicemia, provavelmente originada pelo vômito e anorexia presente na maioria destes (Steiner, 2010). Os valores de ureia e creatinina estavam aumentados na maioria, devendo-se provavelmente à desidratação ou a falha renal aguda secundária (Hess et al., 1998; Steiner, 2010; Bostrom et al., 2013). Ainda no estudo de Hess et al., (1998), cerca de 50% dos casos apresentavam hipoalbuminemia e hipoproteinemia, além de que a maioria apresentava aumento das enzimas hepáticas e da concentração da bilirrubina total, refletindo lesão hepatocelular secundária a isquemia hepática, estase biliar, ou mesmo por exposição do fígado a concentrações elevadas de produtos tóxicos com origem pancreática (Watson, 2004; Williams, 2005).

Bostrom et al. (2013) verificaram hipoproteinemia e hiperalbunemia em 28% e em 38% dos cães, respectivamente. Neste estudo, o valor das enzimas hepáticas FAS, ALT, GGT e da bilirrubina, também se encontravam aumentados na maioria. Ambos os autores verificaram aumento do colesterol em aproximadamente 50%.

Relativamente ao ionograma, Hess et al. (1998) verificaram que 70 a 80% dos casos se encontravam com valores de sódio, potássio e cálcio dentro dos valores de referência, havendo, porém, alguns com hiponatremia (19%), hipocalcemia (19%) e hipercalemia (15%). A hipocalcemia pôde verificar-se em casos mais graves (3,3%), possivelmente associada à hipoalbuminemia, ou ao facto de haver deposição de sais de cálcio na gordura peri-pancreática, secundariamente à PA (Steiner, 2010; Mansfield, 2012). Hipoclorémia e hiperfosfatemia foram verificados em 81,3% e 68,3% dos casos, respectivamente (Hess et al., 1998). Porém, no estudo de Bostrom et al., (2013), hipocalcemia estava presente em 40% e hipoclorémia em apenas 32%.

No que diz respeito aos gatos, leucocitose, leucopenia, hemoconcentração e anemia estão vulgarmente reportados (Armstrong e Williams, 2012).

Ferreri et al., (2003) reportaram que anemia não regenerativa e linfopenia foram as anomalias observadas com maior frequência, não tendo observado grandes diferenças entre as alterações presentes no hemograma de gatos com PA e com PC, neste estudo. No estudo de Forman et al., (2004), gatos com pancreatite moderada a grave apresentavam anemia, leucocitose e, a maioria destes, trombocitopenia. Stockhaus et al., (2013) concordaram com os achados dos estudos citados, em que gatos com pancreatite têm frequentemente anemia não regenerativa, leucocitose e, menos frequentemente, leucopenia.

Segundo Armstrong e Williams (2012), apesar de menos comum que os restantes achados hematológicos, a presença de leucopenia está geralmente associado a um pior prognóstico, porém, no estudo de Stockhaus et al., (2013) esta não foi associada ao aumento de mortalidade.

Quanto às análises bioquímicas séricas, Ferreri et al., (2003) e Forman et al., (2004) verificaram com frequência um aumento do valor da atividade sérica de AST e da concentração da bilirrubina total. Já o valor da atividade sérica de ALT estava aumentado apenas nos gatos com doença crónica ou leve, mas dentro dos limites na maioria dos gatos com PA, o que pode ser explicado pela elevada prevalência de hepatopatia concorrente nos gatos com PC, possivelmente a refletir lipidose hepática ou colangite (Armstrong & Williams, 2012). Hiperglicémia foi também frequentemente relatada, mas a maioria dos restantes parâmetros bioquímicos encontrava-se dentro dos intervalos de referência, em ambos os estudos.

Ferreri et al., (2003) reportaram hipocalcémia em 1/3 dos casos, tanto com PA como com PC, devendo a observação desta alteração levar à suspeita de pancreatite em gatos. As alterações electrolíticas reportadas com maior frequência em gatos são a hipocalcémia (45-65%) (Armsntrong & Williams, 2012) e a hipocalémia (56%) (Xenoulis & Steiner, 2008).

6.3.2. Urianálise

Pelo facto dos níveis séricos de amilase, lipase, ureia e creatinina se poderem encontrar aumentados tanto na pancreatite como na insuficiência renal, deve avaliar-se a capacidade de concentração urinária (Sherding et al., 2003). A avaliação da densidade urinária pode ser útil, especialmente se o animal está azotémico, permitindo diferenciar entre causas renais e pré-renais (Xenoulis et al., 2008). Pode ser revelado um aumento de densidade urinária secundária à desidratação ou, em casos severos com falha renal aguda, a densidade urinária pode estar diminuída (Steiner, 2008; Sherding et al., 2003). Em casos complicados de DM pode ainda verificar-se glicosúria (Sherding et al., 2003).

No estudo de Hess et al., (1998) a maioria dos cães tanto apresentava isostenúria (67%), estando presentes alguns casos com hipostenúria (23%) e hiperstenúria (10%). Proteinúria (78%), hemoglobínúria (51%), bilirrubinúria (46%), glicosúria (29%) e cetonúria (24%) também foram achados, sendo que todos os cães com glucosúria e cetonúria tinham DM.

6.4. Atividade sérica de amilase e lipase

A medição da atividade sérica da amilase e lipase foi utilizada durante décadas no diagnóstico de pancreatite (Xenoulis, 2015). Contudo, vários estudos têm demonstrado a sua falta de sensibilidade e especificidade para este fim (Steiner, 2010; Xenoulis & Steiner, 2012; Bazelle & Watson, 2014). Simpson, Simpson, Lake, Morton & Batt, (1991) demonstraram que a realização de pancreatectomia em cães não alterava significativamente os valores da atividade sérica destas, pois ambas são produzidas por outros tecidos além do pâncreas e excretadas pelos rins (Williams, 2005), sendo que a sua concentração pode também encontrar-se alterada em afeções gastrointestinais, hepáticas, neoplásicas e renais (Steiner, 2003; Williams, 2005; Mansfield & Jones, 2000; Bazelle & Watson, 2014). A lipase pode ainda encontrar-se aumentada pela administração de glucocorticóides (Mansfield & Jones, 2000; Williams, 2005).

No estudo de Hess et al., (1998) menos de 50% dos cães que morreram com PA tinham valores aumentados de lipase sérica e apenas 30,8% destes tinham aumento da amilase. Posteriormente, Steiner et al., (2008) verificaram sensibilidade de apenas 18,2% para a amilase e de 13,6% para a lipase e, Trivedi et al., (2011) apontaram a medição sérica da amilase e lipase, como os marcadores com menor sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pancreatite em cães, respetivamente.

Recentemente, Oppliger, Hartnack, Reusch e Kook (2014), investigaram o grau de concordância entre o fPLI com o de um ensaio colorimétrico para determinação da atividade da lipase, o “1,2-o-dilaúril-rac-glicero-3-ácido glutárico-(6-metilresorufina)-éster” (DGGR), usando a histopatologia como *gold standard*. Neste estudo foi observado um elevado grau de concordância entre os dois meios de diagnóstico, não mostrando sensibilidades e especificidades significativamente diferentes, sendo que 47,2% e 53,4% dos gatos tinha o PLI sérico e a atividade sérica da lipase DGGR elevados, respetivamente. Porém, mais estudos serão necessários para avaliar a utilidade da atividade da lipase DGGR como meio de diagnóstico de pancreatite (Xenoulis, 2015).

Fora um estudo experimental de pancreatite felina, que mostrou apenas um aumento transitório no valor da lipase sérica (Armstrong & Williams, 2012; Washabau, 2010), ensaios para estas enzimas foram reportados como não tendo valor no diagnóstico de pancreatite no gato, uma vez que se apresentam frequentemente normais ou porque o seu aumento pode estar associado a outras doenças, tal como nos cães (Armstrong & Williams, 2012). O facto de vários estudos demonstrarem que o valor sérico destas enzimas no decurso de pancreatite canina (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008a; Trivedi et al., 2011; Mansfield & Jones, 2000) e felina (Xenoulis & Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2012; Armstrong & Williams, 2012) têm valor clínico limitado, faz com que não sejam a escolha preferencial na obtenção de um diagnóstico clínico desta enfermidade (Xenoulis, 2015).

6.5. Imunoreactividade da lipase pancreática felina (fPLI) e canina (cPLI)

Como anteriormente referido, são vários os tipos de células produtoras de lipases, não sendo a medição da atividade sérica desta, específica para pancreatite (Steiner, 2010). Foram, assim, sequencialmente desenvolvidos vários testes, para a determinação da lipase específica pancreática canina (cPL) (Trivedi et al., 2011) e felina (fPL) (Stockhaus et al., 2013; Xenoulis & Steiner, 2012), que se encontra aumentada apenas em situações de inflamação pancreática. O Spec cPL® ou fPL® é um teste ELISA que se baseia em anticorpos monoclonais e antigénios recombinantes, quantitativo, preciso, e que não sofre interferências com a bilirrubina, os lípidos e a hemoglobina (Beall, Cahill, Pigeon, Hanscom & Huth, 2011; Xenoulis & Steiner, 2012). Atualmente, este é o meio de diagnóstico serológico considerando mais sensível e específico no diagnóstico de pancreatite, tanto no cão como no gato, refletindo doença pancreática exócrina como resultado de dano nas células acinares com libertação de lipase pancreática no soro (McCord et al., 2012; Xenoulis, 2015).

Porém, o tempo necessário para obter resultados através do Spec cPL® ou fPL® é, por vezes, superior a 24 horas, sendo frequentemente necessário respostas mais rápidas. Para

isso foi desenvolvido o SNAP cPL® ou fPL®, um teste rápido ELISA, colorimétrico, semi-quantitativo, que utiliza anticorpos monoclonais e com leitura visual (IDEXX, 2011a; Xenoulis & Steiner, 2012). O resultado é apresentado em 10 minutos, como normal ou alterado, sendo que este teste tem um ponto de referência correspondente ao valor limite de PLI sérico do intervalo de referência, em cada uma das espécies: 200 µg/L para o cão (McCord et al., 2012) e 3.5 µg/L para o gato (IDEXX, 2011a, Xenoulis & Steiner, 2012). O resultado é considerado anormal quando os valores são superiores à referência (McCord et al., 2012; Xenoulis & Steiner, 2012) sendo que, nestes casos, a cor do ponto com a amostra se torna igual, ou mais intensa, que a cor do ponto de referência (Figura 6). Um resultado positivo deve seguir-se da quantificação do PLI através do Spec cPL® ou fPL®, não só para confirmação do diagnóstico, mas também para permitir a monitorização ao longo do tratamento (Steiner, 2011, Xenoulis, 2015).

Têm sido vários os estudos clínicos (Forman, Shiroma, Armstrong, Robertson & Buch, 2009; McCord e al., 2012) ou histopatológicos (Forman et al., 2004; Steiner et al., 2008a; Watson et al., 2010; Trivedi et al., 2011) feitos com o intuito de quantificar a sensibilidade e especificidade deste meio de diagnóstico, tanto em cães como em gatos (Tabela 5 - Anexo I). Mas tal como acontece para os restantes marcadores serológicos, estes valores variam consoante os estudos, refletindo diferenças inerentes à população em estudo, ao tipo de estudo efetuado e à metodologia utilizada em cada um.

Apesar da grande utilidade deste marcador serológico, o reconhecimento das suas limitações é importante, uma vez que tem sido demonstrado que falsos positivos e negativos podem ocorrer (Xenoulis & Steiner, 2012).

6.5.1. Imunoreactividade da lipase pancreática canina (cPLI)

Os intervalos de referência usados no Spec cPL® são: valores de PLI ≤200 µg/L em cães saudáveis; entre 201 e 399 µg/L correspondem a uma zona cinzenta, sugestiva de inflamação pancreática; e ≥400 µg/L são consistentes com o diagnóstico de pancreatite (IDEXX, 2006; IDEXX, 2010; Mansfield, 2011).

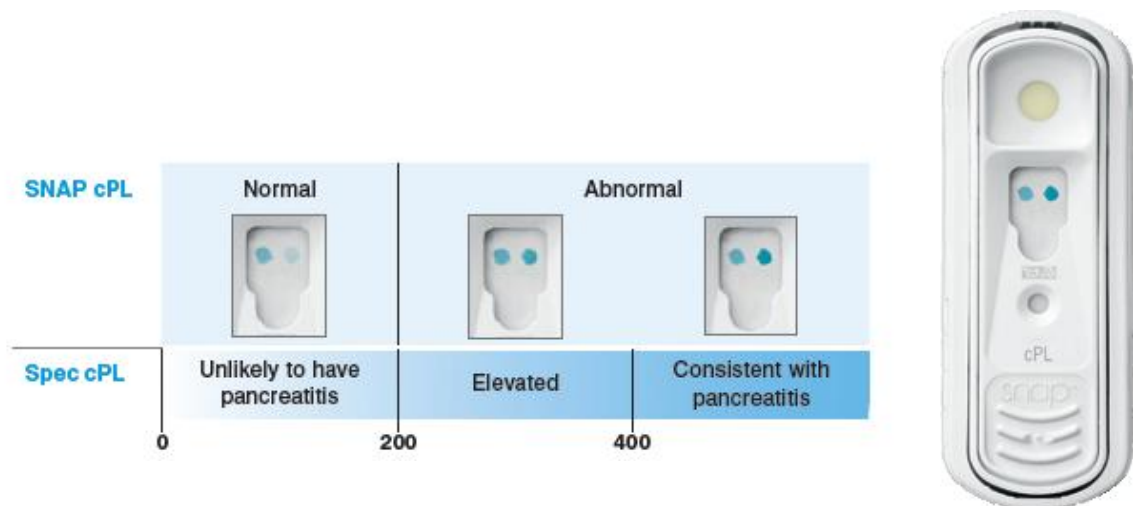
Muitos estudos têm sido publicados e, apesar de a maioria estar de acordo em que o cPLI é o marcador serológico com maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pancreatite canina, observou-se alguma variedade nos resultados.

McCord et al., (2012) reportaram sensibilidade de 92-94% e de 87-94%, para o SNAP cPL® e para o Spec cPL®, respetivamente, usando como valor de referência 200 µg/L. A especificidade variou de 71-78% no SNAP e no Spec de 66-77%.

Neste estudo foi demonstrado que aumentando o valor de referência para 400 µg/L, a sensibilidade do Spec no diagnóstico de pancreatite diminuiu (para 71-78%), mas o valor da especificidade aumentou (81-88%).

Trivedi et al., (2011) obtiveram sensibilidade de apenas 21% (com valor de referência de 400 µg/L) e 43% (com valor de referência de 200 µg/L) para os animais com doença leve; mas de 71% para a doença moderada a grave. Esta baixa sensibilidade, comparada com a do estudo anterior, justifica-se pela inclusão de grande quantidade de casos com evidência histopatológica consistente com leve ou mediana (88%). A especificidade, variou entre 86% (200 µg/L) e 100% (400 µg/L).

Figura 6. À esquerda, os valores de referência do SNAP cPL® e Spec cPL® e à direita a imagem do Teste SNAP cPL®, com resultado consistente com pancreatite (Fonte: IDEXX, 2010)



Steiner et al., (2008a) reportaram sensibilidade de 63,6% (≥ 400 µg/L) a 77,3% (> 200 µg/L) para o Spec cPL®, tendo igualmente demonstrado ser o exame com maior sensibilidade, quando comparado com os restantes marcadores serológicos usados, como a lipase (sensibilidade de 13,6%); a amilase (sensibilidade de 18,2%); o inibidor do complexo tripsina- $\alpha 1$ -proteinase (sensibilidade de 31,8%); e o TLI (sensibilidade de 36,4%), não tendo contudo, nenhum dos casos incluídos diagnóstico histológico de pancreatite grave.

Além destes, o estudo de Watson et al. (2010), realizado em 14 casos de PC confirmada histologicamente, obteve sensibilidade de apenas 26% com valor de referência de 200 µg/L. Através destes estudos podemos concluir que a sensibilidade do cPLI no diagnóstico de pancreatite canina aumenta consoante a severidade da doença (Steiner et al., 2008a; Watson et al., 2010; Trivedi et al., 2011; Mansfield, Anderson & O'Hara, 2012).

Relativamente à especificidade do Spec cPL®, Mansfield et al., (2012) testaram este meio de diagnóstico em cães com várias doenças, comparando com os resultados do exame histológico do pâncreas. Neste estudo foi obtida especificidade entre 80% (> 200 µg/L) e 90% (≥ 400 µg/L). Neilson-Carley et al., (2011) confirmaram a alta especificidade deste meio de diagnóstico, com valor de 98% no seu estudo.

O mais recente estudo de Haworth, Hosgood, Swindells e Mansfield (2014) teve como objetivo testar a precisão do SNAP e do Spec cPL®, em 38 cães que se apresentaram com

sinais clínicos de doença abdominal aguda, como dor, distensão abdominal, vômito e/ou diarreia, com duração inferior a dois dias. A todos eles foram realizados ambos os testes, sendo que o Spec cPL® não foi efetuado em apenas dois cães por falta de amostra, e a distribuição dos resultados encontra-se representada no diagrama de fluxo presente no Anexo II. Neste estudo foi clínica, ou histologicamente, diagnosticada PA a 11 dos 38 cães. Destes 11, obteve-se resultado anormal no SNAP cPL® em nove, mas resultado normal em dois. Dos nove cães com SNAP cPL® anormal o resultado do Spec cPL® foi $\geq 200\mu\text{g/L}$ nos 8 que foram testados, e $\geq 400\mu\text{g/L}$ em sete. Nos dois cães com SNAP cPL® normal obteve-se concentração no Spec cPL® $< 200\mu\text{g/L}$. Apesar destes resultados, este estudo revelou um grande número de falsos positivos em cães com outras doenças primárias. Dos 27 cães com outras afecções, onze tiveram resultado do SNAP cPL® anormal (41%), tendo seis destes (23%) resultados do Spec cPL® $\geq 400\mu\text{g/L}$. Estes resultados demonstram que o SNAP e o Spec cPL® podem originar um grande número de falsos positivos em animais que se apresentem com outras doenças abdominais agudas. Apesar de quatro dos 38 cães ter tido SNAP com resultado anormal e Spec normal, foi observada uma boa concordância entre os dois, concordando com o estudo de Beall et al., (2011), que adquiriu concordância de aproximadamente 100% para amostras com valores de cPL normais e de 90% para amostras com valores elevados.

6.5.2. Imunoreactividade da lipase pancreática felina (fPLI)

O intervalo de referência usado no Spec fPL® é: valores de PLI $\leq 3,5 \mu\text{g/L}$ em gatos saudáveis; valores no intervalo de 3,6 a 5,3 $\mu\text{g/L}$ correspondem a uma zona cinzenta, consistente com possível inflamação pancreática; e valores $\geq 5,4 \mu\text{g/L}$ em gatos com diagnóstico consistente com pancreatite (IDEXX, 2009). Em animais com PLI entre 3,6 e 5,3 $\mu\text{g/L}$ devem ser investigadas outras possíveis causas que justifiquem os sinais clínicos, com reavaliação deste valor em duas a três semanas, caso estes persistam (Xenoulis & Steiner, 2012).

Forman et al., (2004) realizaram um estudo, no qual obtiveram sensibilidade média de 67% para o fPLI, sendo de 100% para o grupo com pancreatite moderada a grave, mas de apenas 54% para o grupo de pancreatite leve, diagnosticada histologicamente. A especificidade neste estudo foi de 91%, sendo de 100% nos gatos saudáveis. Posteriormente, Forman et al., (2009) testaram o uso do Spec fPL em 182 gatos, 41 dos quais saudáveis e 141 com sinais compatíveis com pancreatite. Usando como valor de referência 5,4 $\mu\text{g/L}$, a sensibilidade do Spec fPL, no diagnóstico de pancreatite foi de 79%, enquanto a especificidade na exclusão do diagnóstico foi de 82%.

Apesar de não terem sido realizados estudos de validação do SNAP fPL® até à data, através da análise de amostras provenientes de 500 gatos, os fabricantes destes testes

documentam que existe uma concordância de 92% entre o Spec e o SNAP fPL® em animais saudáveis ($\leq 3,5$ $\mu\text{g/L}$), de 82% quando está acima de $3,5$ $\mu\text{g/L}$, e de 96% em pacientes com valores de PLI $\geq 5,4$ $\mu\text{g/L}$ (IDEXX, 2011b). No entanto, são necessários mais estudos de validação (Xenoulis & Steiner, 2012; Bazelle & Watson, 2014; Xenoulis, 2015).

De maneira a comparar o valor de fPLI em gatos diabéticos e sem diabetes, Forcada et al. (2008) realizaram um estudo em 29 gatos com DM e 23 gatos sem, tendo comprovado que os primeiros tinham um fPLI mais elevado comparativamente com os segundos. Contudo, o diagnóstico de inflamação pancreática não foi confirmado por outro meio, sendo uma das maiores limitações desta investigação. Assim, mantém-se a dúvida se o próprio estado diabético pode afetar, ou não, o metabolismo do PLI. Posteriormente Bailey et al. (2010) quantificaram o fPLI em gatos com IBD e observaram que 70% destes tinham o fPLI aumentado. Igualmente neste estudo faltou a confirmação do diagnóstico por histopatologia, não tendo sido possível aceder ao verdadeiro número de falsos positivos e negativos. Este estudo relatou ainda que em gatos com fPLI ≥ 12 $\mu\text{g/L}$ hipoalbuminémia e hipoclorémia são achados muito frequentes.

Recentemente Oppliger et al., (2014) compararam o grau de concordância de resultados obtidos em 161 gatos com suspeita de pancreatite pelos dois métodos atualmente mais utilizados em clínica: a medição da concentração de fPLI sérico ($\geq 5,4$ $\mu\text{g/L}$) e a ecografia.

Tabela 3: Tabela de distribuição de casos de gatos com presença e ausência de alterações ecográficas compatíveis com pancreatite, e dos resultados obtidos no fPLI dos dois grupos (Adaptado de: Oppliger et al., 2014).

fPLI	Alterações ecográficas compatíveis com pancreatite		Total
	Ausência	Presença	
<5,4 $\mu\text{g/L}$	56	29	85
$\geq 5,4$ $\mu\text{g/L}$	30	46	76
Total	86	75	161

Dos 75 gatos aos quais foi diagnosticada pancreatite através de ecografia (46,6%) o fPLI estava aumentado em apenas 46 (61,3%). Dos restantes 86 que não apresentavam alterações ecográficas, o fPLI encontrava-se aumentado em 30 (34,9%). Ainda neste estudo, 76 gatos apresentaram valor de fPLI aumentado, dos quais apenas 46 (60,5%) apresentavam alterações ecográficas compatíveis com este diagnóstico. Dos restantes 85 gatos com fPLI abaixo do valor de referência foi ecograficamente diagnosticado pancreatite em 29 (34,1%). Neste estudo os dois meios de diagnóstico demonstraram apenas ligeira concordância, mostrando-se superior quando a concentração do fPLI era >16 $\mu\text{g/L}$.

Esta falta de coerência pode dever-se a vários fatores: muitos falsos positivos por ecografia devido a inflamação pancreática anteriormente não diagnosticada, mas com anomalias pancreáticas permanentes; alterações do parênquima pancreático; episódios de PC sem

relevante liberação de enzima, mas com remodelação pancreática suficientemente detetável, entre outros. Pode ter havido, também, muitos falsos negativos ecográficos por insuficiente impedância acústica entre o pâncreas normal e anormal, que permita caracterizar.

Gatos com PC, ligeira a moderada, podem também apresentar resultados falsos negativos através da medição do fPLI, devido aos baixos níveis de liberação da enzima (Oppliger et al., 2014). Lesões como fibrose e atrofia, não são expectáveis de induzir aumento no fPLI, sendo as mais frequentemente observadas na PC (Bazelle & Watson, 2014; Xenoulis, 2015).

São vários os estudos que demonstram que o Spec cPL® e fPL® são os marcadores séricos de maior utilidade no diagnóstico clínico de pancreatite, tanto no cão (Steiner et al., 2008a; Trivedi et al., 2011; Mansfield et al., 2012) como no gato (Forman et al., 2004; Forman et al., 2009), apesar das discrepâncias apresentadas na sensibilidade e especificidade deste meio de diagnóstico. Falsos negativos e positivos podem ocorrer, sendo necessário um diagnóstico acompanhado dos sinais clínicos, análises sanguíneas, estudos de imagem e, eventualmente, exame histopatológico do pâncreas, uma vez que usados em conjunto, aumentam bastante a sensibilidade do diagnóstico desta doença (Xenoulis & Steiner, 2012; Mansfield et al., 2012; Bazelle & Watson, 2014).

6.6. Imunoreatividade do tripsinogénio sérico semelhante a tripsina felina (fTLI) e canina (cTLI)

A Imunoreatividade sérica semelhante à tripsina (TLI) é um ensaio imunológico que mede essencialmente a concentração de tripsinogénio pancreático no sangue. Deteta também algumas moléculas de tripsina livres e algumas combinadas com inibidores de protease (Steiner, 2008). Este teste é altamente sensível e específico no diagnóstico de IPE, pois a quantidade de tripsinogénio sintetizada pelas células acinares reduz drasticamente nestes casos (Dossin, 2011). Contudo, tem valor limitado tanto no diagnóstico de pancreatite felina como canina (Trivedi et al., 2011; Steiner, 2012; Xenoulis, 2015). Foi proposto como indicador de dano nas células pancreáticas, uma vez que este marcador é pâncreas-específico, mas estudos têm apontado que nestes casos ocorre um aumento brusco, seguido de uma rápida diminuição da concentração do TLI, no soro de modelos experimentais de pancreatite (Williams, 2005; Mansfield, 2012; Steiner, 2010), provavelmente devido à sua rápida eliminação da corrente sanguínea (Dossin, 2011). Foi, ainda reportado que esta concentração pode ser afetada pela azotémia, encontrando-se aumentada em animais com insuficiência renal (Williams, 2005; Dossin, 2011; Mansfield, 2012), ou por outras enfermidades gastrointestinais, tais como IBD ou linfoma (Xenoulis & Steiner, 2012).

A medição do TLI demonstrou baixa sensibilidade em várias investigações, ainda que varie consoante o tipo de estudo e gravidade da doença. Nos gatos estão reportados, para este marcador serológico, valores de sensibilidade entre 28 e 64% e de especificidade entre 70 e 90% (Forman et al., 2004; Dossin, 2011; Xenoulis & Steiner, 2012).

Foram encontrados resultados semelhantes nos cães, onde a sensibilidade variou de 36% a 47% (Xenoulis & Steiner, 2012; Mansfield & Jones, 2000a; Steiner et al., 2008a; Dossin, 2011; Trivedi et al., 2011) e a especificidade de 65,4% a 92% (Mansfield & Jones, 2000a; Dossin, 2011) a diagnosticar pancreatite. Watson et al. (2010) registaram uma sensibilidade de apenas 17% no diagnóstico de PC.

6.7. Exames laboratoriais complementares

Além dos meios anteriormente relatados, têm sido sugeridas outras opções no diagnóstico desta doença com utilidade veterinária. No entanto, nenhum destes é utilizado por rotina, devido a avaliação clínica insuficiente ou por demonstrarem sensibilidade e especificidade baixa (Xenoulis, 2015).

6.7.1. Avaliação da amilase, lipase e PLI no líquido abdominal

A medição da concentração das enzimas pancreáticas no líquido livre abdominal pode ser comparada com a concentração sanguínea, sendo ainda útil na exclusão de outras causas de abdómen agudo, como neoplasia, perfuração intestinal e trauma abdominal (Dossin, 2011). Guija de Arespacochaga, Hittmair e Schwendenwein (2006) observaram que as concentrações de lipase e amilase no líquido abdominal de cães com pancreatite estavam mais elevados, comparativamente com os níveis sanguíneos, sugerindo que este teste pode ser conjugado com outros meios de diagnóstico de pancreatite canina. Chartier et al. (2014) determinaram as concentrações de cPLI, amilase e lipase no líquido peritoneal de 14 cães com pancreatite e de 19 cães sem enfermidade. A sensibilidade e especificidade da concentração de cPLI no fluido peritoneal, com valor de referência ≥ 500 $\mu\text{g/L}$, foi de 100% e 94,7%, respetivamente. Já os valores da sensibilidade e especificidade foram de 71,4% e 84,2% para a amilase (valor de referência de 1050 U/L) e de 92,9% e de 94,7% para a lipase (valor de referência de 500 U/L), respetivamente. Este estudo demonstrou, assim, grande sensibilidade da medição da concentração de cPLI no fluido peritoneal de cães através do Spec cPLI®, demonstrando-se interessante como meio de diagnóstico complementar de pancreatite em cães com efusão abdominal. Contudo, são necessários mais estudos para os valores de referência do cPLI no fluido peritoneal com o intuito de diferenciar animais com pancreatite, de animais com peritonite séptica.

6.7.2. Dosagem do péptido ativador do tripsinogénio (TAP)

O tripsinogénio, quando convertido em tripsina por clivagem da cadeia polipeptídica no lúmen intestinal, liberta um pequeno péptido (TAP). Assim, se este é ativado erradamente no parênquima pancreático, o TAP entra em circulação e é eliminado pelos rins, sendo possível de quantificar no plasma e urina (Mix & Jones, 2006; Steiner, 2010; Dossin, 2011). Estudos experimentais feitos em ratos, demonstraram o aumento do TAP pouco depois da indução de pancreatite (Mix & Jones, 2006), embora a especificidade do valor serológico deste marcador seja questionável. No estudo de Mansfield e Jones (2000a) apenas sete dos 15 cães com pancreatite tinham os valores de TAP aumentados, mas três destes tinham doença renal e um deles tinha DM, não tendo demonstrado ser um marcador sensível nem específico para pancreatite em cães, com 53,3% e 75,9%, respetivamente. No entanto, este estudo encontrou valores mais elevados de TAP em cães com doença pancreática mais grave, comparativamente com os cães com doença de gravidade mediana. Estes autores descreveram ainda a possível utilidade do rácio TAP-creatitina renal, apesar de com sensibilidade apenas de 26%, teve especificidade de 100%, e mostrou-se diretamente relacionado com a gravidade da doença, podendo ser um parâmetro útil na previsão do prognóstico, uma vez o diagnóstico foi feito através de outro meio (Mansfield & Jones, 2000a; Mix & Jones, 2006). A utilidade do TAP foi também avaliado num grupo de gatos com PA, mas não mostrou ter benefícios sobre o fTLI (Dossin, 2011).

6.7.3. Proteína C Reativa (PCR)

A PCR pertence a um grupo de proteínas envolvidas na resposta inflamatória não específica. Pouco tempo após a lesão dos tecidos, esta é produzida pelo fígado em resposta à inflamação, necrose e infeção, sendo um bom marcador sérico de inflamação sistémica associada à pancreatite (Sherding et al., 2003; Holm, Rozanski, Freeman & Webster, 2004; Mix & Jones, 2006). O seu valor de diagnóstico é bastante duvidoso, uma vez que esta proteína se encontra elevada em diversos processos inflamatórios (Mix & Jones, 2006; Nakamura et al., 2008), mas pode ser bastante útil na monitorização de cães com diagnóstico de pancreatite e na resposta ao seu tratamento (Sherding et al., 2003; Spillmann, Korrell, Wittker, Borngen & Kruger, 2002; Holm et al., 2004; Mix & Jones, 2006). Neste momento é o *gold standard* na previsão da severidade da PA em humanos (Holm et al., 2004), sendo necessário mais estudos em medicina veterinária que correlacionem a variação da PCR, com a progressão clínica das várias doenças, bem como a sua relação com a severidade e prognóstico (Nakamura et al., 2008).

No estudo de Mansfield et al., (2008), os 12 cães com PA aos quais foi quantificada a PCR sérica, tinham a concentração desta bastante acima do valor de referência, concordando

com o de Holm et al. (2004) onde os valores de PCR estavam bastante mais elevados nos 16 cães com PA, do que no grupo de controlo sem pancreatite. Contudo, no primeiro estudo referido não foi encontrada uma correlação forte entre a concentração sérica da PCR e a severidade e prognóstico dos casos (Mansfield et al., 2008). Nakamura et al. (2008) compararam a concentração da PCR em 928 cães com várias doenças, tendo concluído que estas estavam aumentadas principalmente em casos neoplásicos e de doenças imunomediadas, sendo que muitas outras originaram o seu aumento significativo, incluindo casos de PA. Este estudo não encontrou uma correlação entre o aumento da PCR e leucocitose com neutrofilia com desvio à esquerda, habitualmente usados como marcadores inflamatórios. Assim sendo, como a PCR aumenta mais rapidamente que os leucócitos, devemos avaliá-la juntamente com o leucograma, de maneira a detetar casos de inflamação recente.

6.7.4. Elastase-1 Pancreática (EP-1)

A EP-1 é sintetizada pelas células acinares, sendo que durante a inflamação pancreática esta é libertada na corrente sanguínea, posterior ou simultaneamente à ativação da tripsina, e desencadeia o processo inflamatório, ao contribuir para a lesão tecidual mediada pelos neutrófilos (Mansfield, 2012). O objetivo do estudo de Mansfield, Watson e Jones (2011) foi determinar a utilidade da EP-1 no diagnóstico de pancreatite em cães, tendo obtido sensibilidade de 61,4% e especificidade de 91,7%. Esta sensibilidade aumentou para 78,3% no diagnóstico de PA grave, mostrando ser um marcador mais sensível com o aumento da severidade, e menos sensível nos casos de doença crónica ou leve. Devemos ainda ter em conta que esta é a enzima menos afetada pela função renal (Mansfield, Watson & Jones, 2011). Este estudo teve a desvantagem de não ter comparado os resultados obtidos com os de animais saudáveis.

6.7.5. Complexo Tripsina- α 1-proteinase (T- α 1-PI)

A tripsina não deve ser encontrada em circulação e, caso aconteça, é rapidamente conjugada pelo inibidor de proteases α 1-PI, sendo por isso um bom marcador sérico de ativação de tripsinogénio em tripsina no pâncreas (Steiner et al., 2008a; Dossin, 2011). A quantificação do complexo T- α 1-PI foi testado em cães por Steiner et al., (2008a), mas demonstrou que apenas sete dos 22 cães com pancreatite tinham valores acima do intervalo de referência (Steiner et al., 2008a; Dossin, 2011). Suchodolski et al. (2001) encontraram também um aumento sérico deste marcador em pacientes caninos aos quais foi induzida pancreatite experimental, embora não tenham observado significado estatístico em pacientes com pancreatite espontânea, e deste ter demonstrado carácter transitório. Não

revelou, assim, grande utilidade no diagnóstico, mas a sua concentração sérica refletiu a gravidade da doença, podendo ser usado como marcador de severidade (Steiner et al., 2008a; Dossin, 2011; Suchodolski et al., 2001).

6.7.6. Amilóide A sérica (AAS)

Tal como a PCR, a AAS também pertence ao conjunto de proteínas denominadas proteínas de fase aguda (PFA), produzidas pelo fígado e libertadas na corrente sanguínea, estando envolvidas na resposta inflamatória não específica (Nakamura et al., 2008; Tamamoto, Ohno, Ohmi, Goto-Koshino & Tsujimoto, 2008; Cray, Zaias & Atlman, 2009). No gato as PFA com maior importância são a AAS e a α 1-ácido glicoproteína que, em poucas horas, aumentam a sua concentração sérica em resposta ao estímulo inflamatório, sendo que quando este desaparece, diminuem acentuadamente a sua concentração, comparativamente com os restantes mediadores inflamatórios (Tamamoto et al., 2008). A medição da AAS tem estado envolvida no diagnóstico, deteção de severidade e resposta ao tratamento em pacientes com pancreatite felina, tirando partido da rápida produção e subida sérica nas primeiras 24h após o início da inflamação, embora não seja, tal como a PCR, específica para pancreatite (Tamamoto et al., 2008). Tamamoto et al., (2008) demonstraram que estas proteínas podem ser marcadores inflamatórios úteis em gatos. Contudo, um aumento dos seus valores foi encontrada também em animais com doenças endócrinas e não inflamatórias, tais como DM, IRC, hipertiroidismo e rim poliquístico, aumento este, descrito pelos autores, como resultado do dano endotelial e/ou por infeção subjacente.

6.8. Diagnóstico por imagem

Em medicina veterinária as técnicas de imagem mais utilizadas para avaliação abdominal são a radiografia abdominal e a ultrassonografia. Por outro lado, em medicina humana a tomografia computadorizada (TAC) é utilizada por rotina para avaliar pacientes com suspeita de pancreatite, apesar do valor desta não ter sido devidamente avaliado no diagnóstico de pancreatite em pacientes veterinários (Mix & Jones, 2006).

A posição anatómica do pâncreas torna a sua observação imagiológica desafiante (Ruaux, 2003). Além disso, o grau de inflamação pancreática é variável, oscilando desde alterações leves edematosas, a necrose pancreática grave, e com presença de lesões tanto multifocais como difusas, dificultando a avaliação através destes meios (McCord et al., 2012).

6.8.1. Radiografia

Em circunstâncias normais o pâncreas está oculto nos planos radiográficos (William, 2005; O'Brien, 2005). Uma radiografia abdominal deve ser efetuada a todos os animais com sintomatologia gastrointestinal aguda (Mix & Jones, 2006) tendo papel importante, principalmente na exclusão de diagnósticos diferenciais de abdómen agudo que, geralmente, se apresentam com sintomas semelhantes aos de PA (William, 2005; Mansfield, 2012). Assim, a realização de uma radiografia abdominal tem como principal benefício o facto de permitir a avaliação dos restantes órgãos da cavidade abdominal (Xenoulis et al., 2008; Van den Bossche et al. 2010), associado às vantagens de estar amplamente disponível, ser segura, não invasiva, relativamente barata e permitir a avaliação direta das imagens, tornando-se especialmente relevante para pacientes em estado crítico (Mix & Jones, 2006; Van den Bossche et al. 2010).

Evidências radiográficas não são obrigatoriamente observadas em animais com pancreatite, visto que a presença de inflamação regional resulta de um espectro de sinais inconsistentes, sendo a perda subjetiva de pormenor visceral no abdómen cranial direito, o achado mais comum (O'Brien, 2005, William, 2005).

Outras anomalias radiográficas possíveis de relacionar com a presença de pancreatite incluem: aumento da radiopacidade, com diminuição do contraste e granularidade no abdómen cranial direito (aparência de vidro moído); deslocamento do antro pilórico, estômago, duodeno e/ou cólon transversos da sua posição original; duodeno descendente dilatado e em forma de "C"; aumento do ângulo piloro-duodenal; efeito de massa de opacidade aumentada na área do pâncreas; mancha de gás estática no cólon transversos e/ou duodeno descendente; distensão gástrica, sugestiva de obstrução na saída gástrica; e efusão abdominal (Nelson & Couto, 2000; Ruaux, 2003; Watson, 2004; Williams, 2005; Mix & Jones, 2006; Steiner, 2010; Van den Bossche et al. 2010; Mansfield, 2012; Armstrong & Williams, 2012; Xenoulis, 2015). Porém, estes achados radiográficos são bastante subjetivos, podendo estar presentes em inúmeras outras patologias, não sendo assim possível o diagnóstico de pancreatite, apenas com base na radiografia (O'Brien, 2005; Steiner, 2010; Washabau, 2010; Williams, 2005; Armstrong & Williams, 2012).

Foram encontradas anomalias radiográficas em apenas 24%, dos 70 casos fatais de pancreatite canina do estudo de Hess et al., (1998), sendo que a frequência de alterações radiográficas em casos menos graves pode ser ainda mais baixa (Riaux, 2003).

Em gatos, as alterações radiográficas observadas são também muitas vezes subtis e inconsistentes (Van den Bossche et al. 2010). Saunders et al., (2002) observaram alterações abdominais e torácicas em 11 (55%) e 9 (45%) dos 20 gatos incluídos no estudo, respetivamente.

Ferreri et al., (2003) observaram alterações radiográficas em 41-46% dos gatos com PAN e em 50% dos gatos com PC. Os achados mais frequentemente encontrados foram perda de detalhe abdominal, ansas intestinais dilatadas e derrame pleural (Saunders et al., 2002; Ferreri et al., 2003; Van den Bossche et al. 2010).

6.8.2. Ecografia

Ao longo dos últimos anos têm sido grandes os avanços em ultra-sonografia veterinária. A resolução da imagem continua a melhorar e a perícia na avaliação do pâncreas aumentou bastante (Steiner, 2010), tornando-a a técnica de imagem de maior confiança no diagnóstico de doença pancreática (Hecht & Henry, 2007; Van den Bossche et al. 2010; Mansfield, 2012).

O diagnóstico ecográfico de pancreatite está, no entanto, muito dependente da habilidade e experiência do operador, e ainda da qualidade do ecógrafo, requerindo a utilização de equipamento de alta qualidade (O'Brien, 2005; Mix & Jones, 2006; Van den Bossche et al. 2010; Mansfield, 2012; Williams et al., 2013; Xenoulis, 2015). De igual importância, temos ainda o grau de inflamação e edema pancreático presente, sendo compreensível que a sensibilidade seja menor em casos de PC, onde predominam a fibrose e a atrofia, estando acompanhados de menor grau de inflamação ativa (Watson, Archer, Roulois, Scase & Herrtage, 2010; Watson, 2012; Penninck et al., 2013).

Similarmente à radiografia, tem como principais vantagens o facto de ser não-invasiva, ser segura, de custo relativamente baixo, permitir obter resultados imediatos e a avaliação de todos os órgãos abdominais (Ruau, 2003).

Apesar do seu uso comum, a sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pancreatite tem variado consoante os estudos publicados (Mansfield, 2012), principalmente pela falta de critérios standardizados na avaliação ecográfica do pâncreas, de cães e gatos (Xenoulis, 2015).

Williams (2005) refere que a ecografia tem sensibilidade até 70%, sendo que através deste meio de diagnóstico é possível obter informação sobre o tamanho, forma e homogeneidade do órgão. Steiner et al. (2008a) sugeriram sensibilidade de 66,7% e Trivedi et al., (2011) de 100%. No entanto, o número de casos incluídos nestes estudos foi bastante pequeno para ser calculada uma percentagem credível. Bostrom et al. (2013) verificaram sensibilidade de 51% em cães com PC. Além destes, estudos anteriormente realizados reportaram sensibilidade de 66-68% (Hess et al., 1998; Mansfield & Jones, 2000a; Mansfield, Watson & Jones, 2011), embora tenham incluído animais com vários graus de doença, desde leve a grave (Mansfield, Watson & Jones, 2011) e não descreverem a qualidade do equipamento utilizado, nem a perícia do operador (Mansfield, 2012).

No diagnóstico de pancreatite felina estão reportados valores de sensibilidade entre 7% e 84% (Saunders et al., 2002; Ferreri et al., 2003; Forman et al., 2004; Armstrong & Williams, 2012; Williams, et al., 2013).

Saunders et al., (2002) revelaram achados ecográficos consistentes com pancreatite em apenas 35% dos gatos do estudo. Ferreri et al., (2003) analisaram 63 gatos tendo diagnosticado ecograficamente pancreatite em 46% dos casos com NPA e 54% dos casos com PC. Porém, neste estudo foi reportada uma especificidade de apenas 7-35%, inferior à comumente relatada. Forman et al., (2004) obtiveram sensibilidade, para a ecografia, de 80% no diagnóstico de pancreatite moderada a grave, mas de apenas 62% no de pancreatite leve. No entanto, apesar dos valores relativamente baixos relatados nos estudos acima citados, no mais recente estudo de Williams et al., (2013) foi obtida uma sensibilidade e especificidade de, respetivamente, 84% e 75%, em gatos com fPLI aumentado.

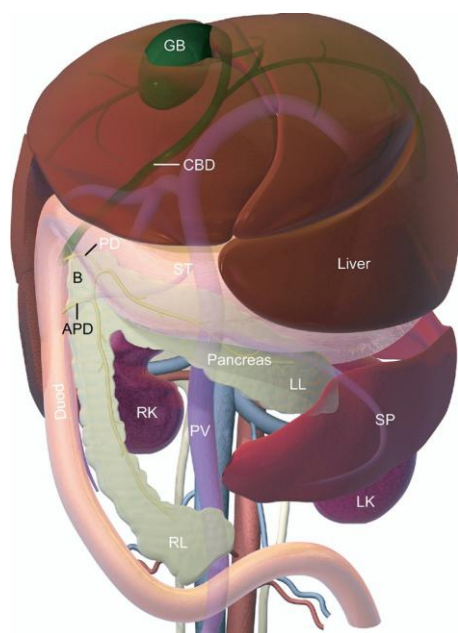
É grandemente aceite que a ecografia é bastante útil no diagnóstico de pancreatite, especialmente quando combinada com outros meios de diagnóstico (Van den Bossche et al. 2010). As alterações ecográficas tendem a aumentar consoante o grau de severidade de doença sugerindo, por isso, ser especialmente fiável em casos mais graves (Steiner et al., 2008a; Van den Bossche et al. 2010). Porém, e com base na sensibilidade da ecografia obtida nos vários estudos referidos, o facto de ser observada uma imagem ecográfica normal não permite excluir o diagnóstico de pancreatite em nenhuma das espécies (Xenoulis, 2015).

6.8.2.1. Imagem ecográfica do pâncreas normal

O pâncreas é um órgão discreto de difícil avaliação ecográfica, principalmente em animais saudáveis. O conhecimento de marcas anatómicas tais como a veia porta, duodeno e estômago são necessárias para facilitar a sua identificação e avaliação (Nyland, Matton, Herrgesell & Wisner, 2004; Hecht & Henry, 2007). O ideal é que os animais estejam em jejum na altura do exame, de modo a evitar artefactos por interposição de conteúdo alimentar e gás (Hecht & Henry, 2007; Kealy, McAllister & Graham, 2011).

Devido ao seu pequeno tamanho e margens indistinguíveis, o exame deve ser feito com a sonda de maior frequência possível: em cães pequenos e gatos, com uma sonda linear ou curvilínea de 8 a 15 MHz e, em cães maiores com uma sonda de menor frequência, entre 5 a 8 MHz, de maneira a ser atingida a profundidade necessária (Hecht & Henry, 2007). Para localizar o lobo direito utiliza-se como referência o rim direito, a veia porta e o duodeno descendente; e para localizar o lobo esquerdo a flexura duodenal cranial, o rim esquerdo, o baço e a curvatura maior do estômago (Nyland et al., 2004; Hecht & Henry, 2007; Morandi, 2008).

Figura 7. Desenho esquemático do pâncreas e referências anatômicas associadas (Fonte: Hecht & Henry, 2007).



Legenda: O corpo pancreático (B) liga o lobo esquerdo (LL) ao lobo direito (RL). O lobo esquerdo tem localização caudal em relação ao estômago (ST) e segue o curso da veia esplênica. O lobo direito segue o duodeno descendente (Duod.). O ducto pancreático (PD) é o ducto principal nos gatos e termina na papila duodenal maior, juntamente com o ducto biliar comum (CBD). O ducto pancreático acessório (APD) é o ducto principal nos cães, terminando na papila duodenal menor. LK – Rim esquerdo; RK – Rim direito; GB – Vesícula biliar. (Fonte: Hecht & Henry, 2007)

No cão e no gato, o pâncreas normal é: isoecogénico ou ligeiramente hiperecogénico em relação aos lobos hepáticos adjacentes (Penninck, 2009; Morandi, 2009), isoecogénico ou hipoeecogénico em relação à gordura mesentérica (Hecht & Henry, 2007; Morandi, 2009) e ligeiramente hipoeecogénico em relação ao baço (Frame, 2006; Penninck, 2009; Morandi, 2009). Este é normalmente visualizado como uma região sem margens definidas, devido à semelhante ecogenicidade com o mesentério que o rodeia, e ao facto de carecer de marginação capsular (Kealy et al., 2011).

Relativamente aos cães, o seu tamanho é variável entre 1 a 3 cm de largura, e tendo até 1cm de espessura, na raça tipo Beagle (Hecht & Henry, 2007). O lobo direito, de forma triangular, é mais facilmente identificado que o esquerdo nesta espécie, por ser mais superficial e por ter menos interferência por gás no estômago e no cólon transversos (Morandi, 2009; Penninck, 2009), sendo o corpo e lobo pancreático esquerdo dificilmente identificados (Hecht & Henry, 2007; Penninck et al., 2013). Geralmente, os ductos pancreáticos não estão evidentes, mas a papila duodenal menor pode ser visualizada como um pequeno nódulo na parede duodenal (Hecht & Henry, 2007; Morandi, 2009).

A aparência do pâncreas felino normal é a de um órgão linear, de superfície suave, estrutura homogénea, com o lobo esquerdo e o corpo mais facilmente visíveis na maioria dos gatos (Hecht & Henry, 2007; Morandi, 2008; Penninck, 2009; Armstrong & Williams, 2012), contrariamente aos cães.

Hetch, Penninck, Mahony, King e Rand (2006) observaram a existência de tendência para o aumento do diâmetro do ducto pancreático com a idade dos gatos, não tendo sido encontrada relação entre este aumento e doença pancreática. Um estudo semelhante foi realizado em cães saudáveis, por Penninck et al., (2013), não tendo estes encontrado um

aumento significativo da espessura do pâncreas, nem do ducto pancreático, consoante o aumento da idade, mas sim com o aumento de peso.

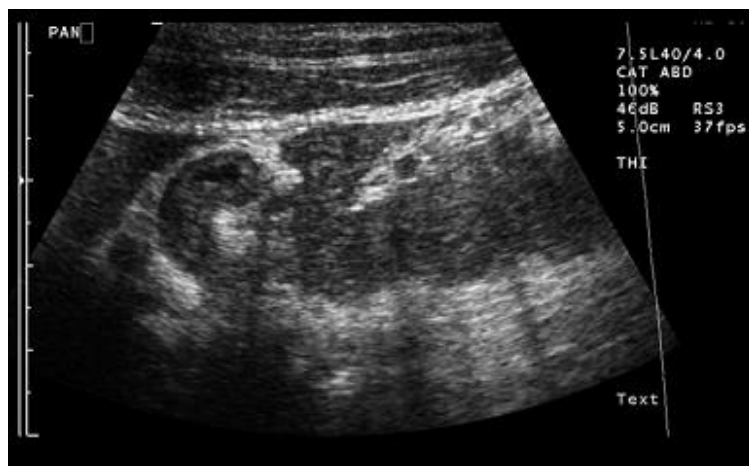
6.8.2.2. Imagem ecográfica de pancreatite

As alterações ecográficas associadas a inflamação pancreática variam consoante a severidade e cronicidade, sendo que a imagem ecográfica do pâncreas inflamado pode variar desde um simples alargamento pancreático homogéneo, a grandes alterações estruturais com parênquima heterogéneo (Frame, 2006).

Os achados ecográficos mais frequentemente relatados, em ambas as espécies, são: pâncreas alargado; parênquima pancreático hipoecogénico; mesentério peri-pancreático hiperecogénico; margens pancreáticas irregulares e efusão peritoneal (Hess et al., 1998; Kimmel et al., 2001; Saunders et al., 2002; Ferreri et al., 2003; Forman et al., 2004; Nyland et al., 2004; Xenoulis et al., 2008; Morandi, 2009; Van den Bossche et al. 2010; Steiner, 2010; Washabau, 2010; Armstrong & Williams, 2012; Penninck et al., 2013; Williams et al., 2013; Oppliger et al., 2014). Um espessamento da parede gástrica e/ou duodenal, com ou sem perda de camadas (Morandi, 2009) e dilatação do ducto biliar comum ou pancreático (Saunders et al., 2002; Nyland et al., 2004; Forman et al., 2004) são também alterações habitualmente presentes.

Além destas, o parênquima pode ainda aparecer hiperecogénico ou heterogéneo, quando está presente algum grau de fibrose ou de mineralização (Williams, 2005; Xenoulis et al., 2008; Morandi, 2009; Steiner, 2010; Armstrong & Williams, 2012; Oppliger et al., 2014) ou com a presença de massas sólidas ou lesões quísticas (Ruaux, 2003; Morandi, 2009; Armstrong & Williams, 2012; Oppliger et al., 2014).

Figura 8. Imagem ecográfica do pâncreas de um gato com pancreatite. O pâncreas aparece alargado, com margens irregulares, hipoecogénico e rodeado por mesentério hiperecogénico (Fonte: Xenoulis & Steiner, 2008)



Outros achados ecográficos, descritos com menor frequência, e reportados principalmente em gatos, são: distensão da vesícula biliar (Saunders et al., 2002; Forman et al., 2004; Williams, 2005; Van den Bossche et al. 2010; Williams et al., 2013); obstrução biliar extra-hepática (Morandi, 2009; Ferreri et al., 2003; Nyland et al., 2004); efusão pleural (Saunders et al., 2002); rins pequenos hiperecóticos; linfadenopatia mesentérica (Saunders et al., 2002; Van den Bossche et al. 2010; Williams et al., 2013) e fígado hiperecogénico alargado, consistente com lipidose hepática (Saunders et al., 2002; Ferreri et al., 2003; Van den Bossche et al. 2010; Williams et al., 2013).

Saunders et al., (2002) e Ferreri et al., (2003) referem que, como meio de diagnóstico de pancreatite, a ecografia é tecnicamente mais difícil em gatos que em cães, sublinhando a necessidade de se criarem diferentes critérios na avaliação das duas espécies, uma vez que a típica imagem do pâncreas hipoecogénico, rodeado por mesentério peri-pancreático, foi observada em apenas 25% e 35% dos gatos destes estudos, respetivamente. Porém, no estudo de Williams et al., (2013) o aumento da ecogenicidade do mesentério peri-pancreático foi observado em 68% dos casos de pancreatite felina incluídos e o pâncreas hipoecogénico em 47%. Este estudo sugeriu, ainda, que um alargamento do lobo pancreático esquerdo, margens pancreáticas irregulares e hiperecogenicidade da gordura mesentérica peri-pancreática são altamente compatíveis com o diagnóstico ecográfico de pancreatite em gatos.

É importante salientar que, apesar de através de ecografia ser possível identificar alterações no parênquima pancreático, esta não permite a diferenciação entre doença aguda e crónica (Nyland et al., 2004; Watson, 2012), além de não permitir distinguir inflamação pancreática das restantes afeções como neoplasias, necrose, abscessos, pseudoquistos (Mansfield, 2012; Bazelle & Watson, 2014), nódulos hiperplásicos ou até de edema pancreático, possivelmente gerado por hipertensão portal ou hipoalbuminémia, pois muitos destes dão origem a achados ecográficos semelhantes aos de pancreatite (Hecht & Henry, 2007; Xenoulis, 2015). Assim, a realização de uma PAAF ecoguiada é bastante útil na distinção entre as diferentes enfermidades e para gerir as complicações associadas a cada uma (Hecht & Henry, 2007; Xenoulis et al., 2008).

6.8.3. Tomografia axial computadorizada (TAC)

A TAC é a ferramenta imagiológica mais importante no diagnóstico e prognóstico de PA em medicina humana, com um papel determinante na sua avaliação (Ruau, 2003; Mix & Jones, 2006; Morandi, 2009; Steiner, 2010). Assim, tem sido alvo de investigação em medicina veterinária, principalmente no diagnóstico e avaliação de necrose pancreática, abscessos, trombos e neoplasias (Cáceres, 2011). As suas grandes limitações são o facto de ser muito

dispendiosa, a necessidade de um operador experiente e a de anestesia geral (Ruaux, 2003; Mix & Jones, 2006; Morandi, 2009).

A TAC com contraste permite a avaliação da vasculatura do parênquima (Cáceres, Zwingenberger, Hardam, Lucena & Schwarz, 2006) podendo em casos severos de pancreatite ser observada trombose da vasculatura peri-pancreática (Cáceres et al., 2006; Cáceres, 2011).

Um estudo realizado por Spillmann et al., (2000a), com o intuito de avaliar o uso de TAC com contraste em cães diagnosticados histologicamente com pancreatite, revelou alterações em apenas 14 dos 22 cães incluídos (64%). Posteriormente, no estudo de Forman et al., (2004), foi possível visualizar, através de TAC, o pâncreas de 18 dos 19 gatos incluídos, ao contrário do que aconteceu no estudo de Gerhardt et al. (2001), onde a visualização do pâncreas em gatos se demonstrou difícil por esta técnica.

Existe falta de evidências que suportem o uso deste meio de diagnóstico, tanto em cães como em gatos (Ruaux, 2003; Forman et al., 2004; Xenoulis & Steiner, 2008; Gerhardt et al., 2001). Contudo, esta modalidade de imagem pode ser útil no reconhecimento de estruturas pancreáticas em animais saudáveis (Steiner, 2010) e pode ser ainda importante na identificação de tumores pancreáticos primários, sendo que em conjunto com a ecografia, fornece informações relativamente às relações anatómicas e localização das lesões, revelando ser bastante vantajoso na abordagem cirúrgica destes casos, caso se aplique (Robben et al., 2005).

6.8.4. Meios alternativos de diagnóstico de imagem

Várias técnicas de imagem têm sido descritas na observação pancreática em humanos e em casos isolados de veterinária (Nyland et al., 2004). Todavia, têm como desvantagens comuns o facto de serem bastante dispendiosas, a obrigatoriedade de equipamento especializado, a necessidade de anestesia na maioria dos casos (Nyland et al., 2004; Steiner, 2010) e a falta de critérios standardizados no diagnóstico de pancreatite, em animais (Xenoulis, 2015).

A ecoendoscopia foi referida em medicina humana, como mais sensível na avaliação de doenças pancreáticas do que a ecografia e que a TAC, permitindo a observação de anomalias impossíveis de identificar por ecografia, associada à grande vantagem de permitir o exame do pâncreas sem interferência de gás do sistema GI (Morandi, 2009). O ecoendoscópio é semelhante ao endoscópio, mas está equipado com uma sonda de ultrassonografia na ponta (Schweighauser et al., 2009). Num estudo realizado por Schweighauser et al., (2009), em gatos saudáveis e em gatos diagnosticados com pancreatite, foi avaliado o uso desta modalidade de imagem, demonstrando que o seu uso obtém melhores resultados na visualização das margens pancreáticas e parênquima, em

comparação com a ecografia tradicional, provavelmente devido à maior penetração e menor quantidade de artefactos, especialmente em gatos obesos. No entanto, não demonstrou ser de grande ajuda comparativamente com a ecografia, pelas desvantagens anteriormente referidas.

A ressonância magnética é semelhante à TAC mas com custos acrescentados e necessidade de anestesia de maior duração (Morandi, 2009).

A medicina nuclear (cintilografia) tem sido usada no diagnóstico de pancreatite em gatos, mas ainda não há informação sobre a precisão deste meio de diagnóstico, e é necessário equipamento muito especializado (Morandi, 2009).

A colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é uma técnica de imagem que combina endoscopia com fluoroscopia, e é a técnica de imagem preferida no diagnóstico e diferenciação de PC e carcinoma pancreático em humanos. Spillmann et al., (2004) realizaram um estudo em sete cães de raça Beagle, com o objetivo de saber o grau de segurança deste meio de diagnóstico em animais. Não foram observadas complicações clinicamente importantes, apesar de se ter verificado um aumento nos valores sanguíneos da amilase, lipase e cTLI. Posteriormente, Spillmann et al. (2014) testaram o uso deste meio de diagnóstico em quatro gatos, tendo sido usado com sucesso em apenas dois. Nenhum dos animais do estudo demonstrou complicações a curto prazo, tais como pancreatite ou colangite, nem mesmo quatro semanas após CPRE, apesar de em dois dos gatos ter sido quantificado aumento na concentração do fPLI. Este estudo demonstrou que o uso de CPRE em gatos saudáveis, é viável com o uso de um duodenoscópio pediátrico. No entanto, são necessários mais estudos para se estimar a sua utilidade e segurança em pacientes com doenças pancreáticas e biliares.

6.9. Histopatologia

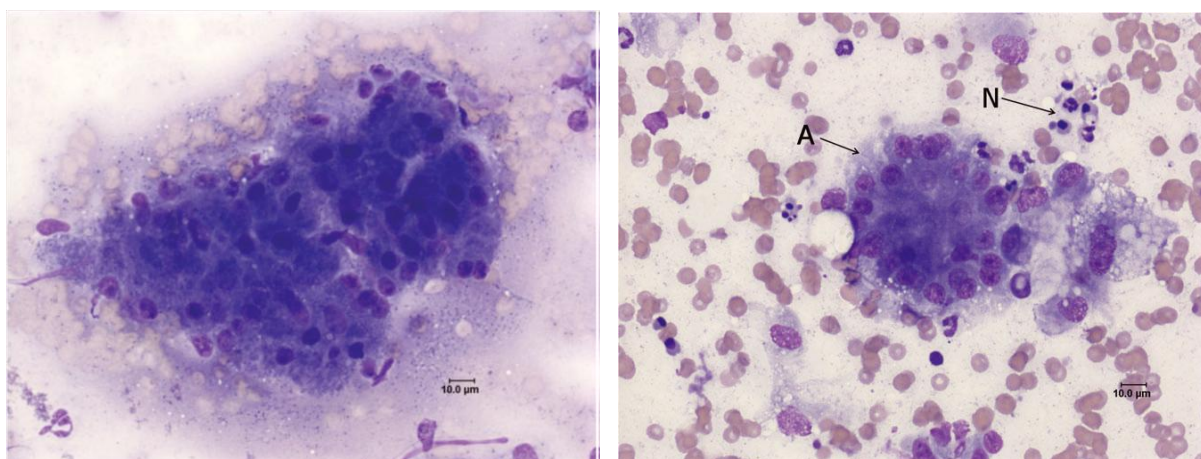
Atualmente, o único meio de diagnóstico *ante-mortem* definitivo é o exame histopatológico. Este é também o único que possibilita a distinção entre PA e PC (Newman et al., 2004; Watson et al. 2007; De Cock et al., 2007; Xenoulis & Steiner, 2008; Xenoulis, 2015).

São, porém, várias as limitações apontadas à histopatologia como meio de diagnóstico definitivo ideal. Primeiro, é discutível a importância clínica dos achados histopatológicos encontrados, pois muitas vezes a presença de inflamação microscópica não corresponde aos sinais clínicos de doença (Newman et al., 2006; De Cock et al., 2007; Williams et al., 2013). Em segundo lugar, a inexistência de um sistema de classificação universal, que caracterize as lesões observadas. Depois, o facto de ser difícil excluir a presença de pancreatite baseado apenas em histopatologia, uma vez que é frequente que as lesões pancreáticas estejam localizadas, e facilmente perdidas na área biopsiada. Assim, devem ser avaliadas várias zonas do pâncreas, havendo necessidade de recolha de diversas

amostras, o que nem sempre é executável (Newman et al., 2004; Newman et al., 2006; De Cock et al., 2007; Xenoulis & Steiner, 2008; Cordner et al., 2010; Xenoulis, 2015). Acrescentando às anteriores, é um meio invasivo, caro, potencialmente perigoso em animais hemodinamicamente instáveis (Xenoulis & Steiner, 2008) e ainda demorado na obtenção de resultados, motivos estes que justificam o facto de raramente ser usado como prática clínica (Watson et al. 2007; Xenoulis, 2015).

A análise citológica do pâncreas, realizada por punção aspirativa por agulha fina (PAAF), tem-se tornado cada vez mais frequente, por ser uma técnica minimamente invasiva, relativamente segura e que, tipicamente, não resulta em inflamação pancreática (Xenoulis & Steiner, 2008; Wellman, 2009; Xenoulis, 2015). No entanto, ainda pouco se sabe sobre a sua verdadeira utilidade e complicações associadas, em animais com doença pancreática (Cordner et al., 2010; Xenoulis, 2015). Até à data, nenhum estudo avaliou a sua verdadeira sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pancreatite canina e felina (Xenoulis, 2015). Este método pode ser bastante útil, facultando informação referente à morfologia e conformação das células acinares, tipo de infiltrado inflamatório existente, se está presente inflamação séptica ou asséptica, podendo ainda distinguir pancreatite de neoplasia pancreática (Forman, 2008).

Figuras 9 e 10: Na primeira, a aparência citológica de uma PAAF de pâncreas normal. As células acinares podem ser observadas na forma de agregados multicelulares. Na segunda, a aparência citológica de uma PAAF de pâncreas canino com suspeita de pancreatite. Observa-se moderada inflamação neutrofílica (N) com degeneração. Também se observam agregados de células acinares (A). (Diff-quick; ampliação de 500x) (Fonte: Xenoulis, 2015)



A observação de infiltrado inflamatório, numa citologia pancreática, é sensível para o diagnóstico de pancreatite. A citologia pancreática de um pâncreas saudável é, maioritariamente, constituída por agregados de células acinares, mas num pâncreas com inflamação aguda a imagem citológica é geralmente caracterizada pela presença de

hipercelularidade, neutrófilos inteiros ou degenerados, e células acinares degeneradas. Já na PC a imagem citológica é caracterizada por menor número de linfócitos ou neutrófilos, e por baixa celularidade (Xenoulis, 2015).

Cordner et al., (2010) avaliaram os efeitos da recolha de tecido pancreático através de PAAF e biópsia cirúrgica, na concentração das enzimas pancreáticas cTLI e cPLI, em 27 cães saudáveis. Não foram observadas alterações na concentração de cPLI após recolha por nenhuma das técnicas, nem do cTLI após a PAAF. Contudo, a concentração do cTLI subiu significativamente após biópsia, sugerindo que o trauma nos tecidos pancreáticos é menor pela recolha por PAAF ecoguiada, que por biópsia, sendo que já foi suficiente para alterar os seus valores. Este aumento justifica-se, possivelmente, por esta enzima ser mais sensível num evento agudo, ou mais abundante nas células acinares. Uma das limitações foi o curto intervalo entre a recolha de amostra e a eutanásia dos animais, não tendo sido possível a avaliação de complicações a longo prazo (Cordner et al., 2010).

Posteriormente, Pratschke et al., (2014) estudaram as complicações associadas à biópsia pancreática, em 24 cães e 19 gatos, com e sem pancreatite. Complicações como vômito, dor abdominal cranial, náuseas, anorexia e letargia, foram observadas em 10 dos casos (23,3%) (7 cães e 3 gatos), cinco dos quais ecograficamente sugestivos de pancreatite pós-cirúrgica.

Apesar dos resultados destes dois estudos, os seus autores concluíram que com uma boa técnica cirúrgica, a biópsia é segura e bastante útil no diagnóstico de afeção pancreática (Cordner et al., 2010; Pratschke et al., 2014).

Ainda de referir que, pela alta frequência de lesões inflamatórias concorrentes no fígado e/ou intestinos em gatos, é aconselhada a recolha de biópsias hepáticas e intestinais além das pancreáticas, caso os animais sejam sujeitos a LE (Xenoulis, 2015).

6.9.1. Classificação histopatológica

Alterações histopatológicas sugestivas de pancreatite são: presença de infiltração linfocítica ou neutrofílica; necrose pancreática ou peri-pancreática; edema; fibrose; atrofia e nódulos hiperplásicos (Newman et al. 2006). Como anteriormente referido, não existe um sistema de classificação universal que distinga PA de PC (Xenoulis, 2015), porém, têm sido vários os estudos recentemente realizados com este intuito, e ainda de caracterizar as lesões pancreáticas avaliando a sua severidade.

Newman et al. (2006) e De Cock et al., (2007) basearam-se nas alterações mais frequentemente observadas em cada um dos tipos, e classificaram PA pela presença de inflamação linfocítica ou supurativa, edema, necrose intersticial e/ou peri-pancreática, sem estarem acompanhados de fibrose ou alterações irreversíveis no parênquima; e

classificaram PC pela presença de inflamação linfocítica, acompanhada de fibrose ou atrofia.

Apesar desta classificação, tem sido revelada a alta ocorrência de PA e PC em simultâneo, tanto em cães como em gatos (Newman et al., 2004; Forman et al., 2004; Newman et al., 2006; De Cock et al. 2007; Trivedi et al., 2011; Bostrom et al., 2013). Nestes casos observa-se um infiltrado de células inflamatórias simples ou misto, edema, necrose e fibrose (Steiner, 2010; Trivedi et al., 2011; Watson, 2012), podendo ser classificadas como supurativa ou linfocítica, caso predomine um infiltrado neutrofílico ou linfocítico, respetivamente (Xenoulis et al., 2008). O facto de não existir um sistema de classificação universal faz com que muitos dos autores não distingua PA e PC, de pancreatite aguda-ou-crónica (Watson et al., 2007).

Além da classificação de pancreatite, em aguda ou crónica, a frequência de lesões observadas na inflamação pancreática exócrina têm também sido caracterizadas por alguns estudos, principalmente de necrópsia. No estudo de Newman et al. (2004) 73 cães foram selecionados, aleatoriamente, e sujeitos a necrópsia, tendo sido revelado que 64,4% destes apresentavam evidência histológica de pancreatite. Infiltração linfocítica foi a mais comumente encontrada (72,3%), seguindo-se fibrose (59,6%), inflamação supurativa (51,1%) e necrose pancreática (48,9%). Também neste estudo foi revelada a alta prevalência de PC em cães (47%), pela combinação de infiltração linfocítica e fibrose.

Newman et al. (2004) revelaram também, que as lesões pancreáticas tendem a estar preferencialmente localizadas em áreas discretas do pâncreas, e não difusamente por todo o órgão (Newman et al., 2004; Pratschke et al., 2014), salientando a necessidade de várias biópsias distintas.

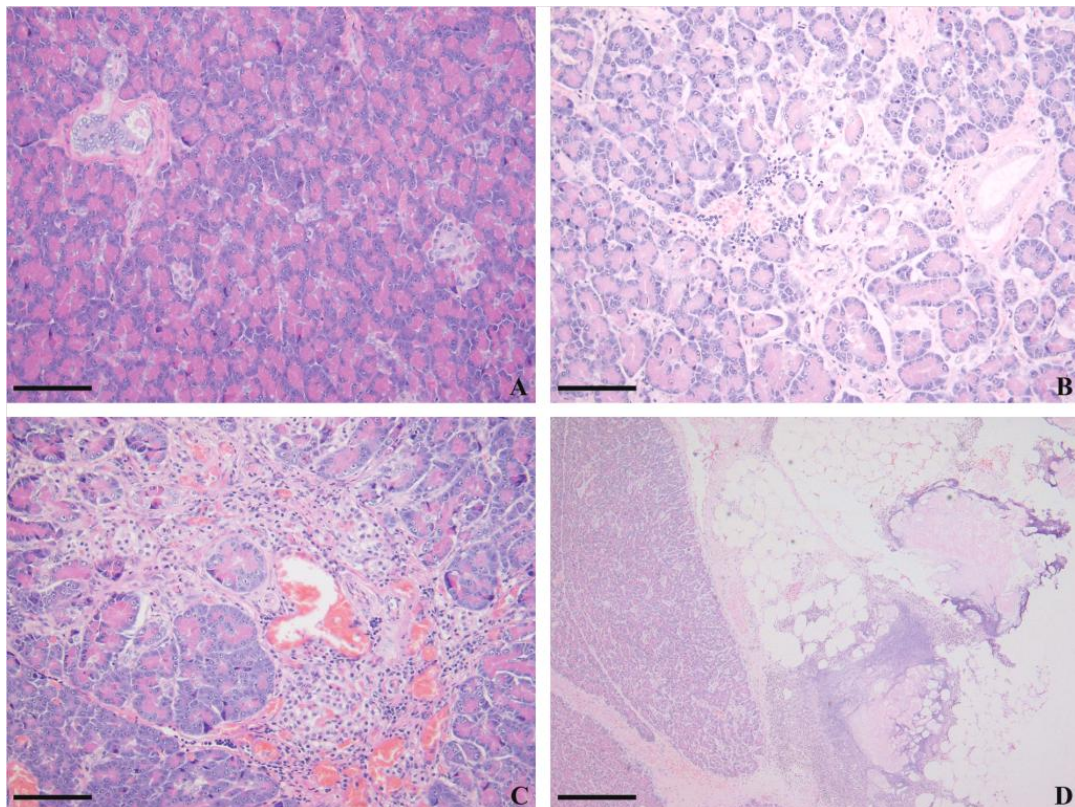
Posteriormente, Newman et al., (2006) descreveram as lesões encontradas no pâncreas de 101 cadáveres de cães, com e sem sinais clínicos compatíveis com pancreatite, seccionados transversalmente a cada 2cm e examinados microscopicamente. As lesões mais frequentemente encontradas foram nódulos hiperplásicos (80,2%), inflamação linfocítica (52,5%), fibrose (49,4%) e atrofia (46,5%). Seguiu-se inflamação neutrofílica (31,7%), necrose da gordura pancreática (25,7%) e peri-pancreática (16,8%) e edema (9,9%). Neste estudo, observou-se que os nódulos hiperplásicos se encontravam geralmente acompanhados de fibrose, atrofia e/ou inflamação linfocítica; e que a necrose estava geralmente associada à inflamação neutrofílica e, ocasionalmente, a nódulos hiperplásicos. A severidade das lesões foi graduada, nas várias secções, consoante a % de amostra afetada, sendo a ausência de lesões classificada como grau 0 e a presença de lesões incluídas nas categorias: 1 (<10% da secção afetada), 2 (10-40% da secção afetada) e 3 (>40% da secção afetada).

Posteriormente, foi atribuído um grau de severidade à média cumulativa achada em cada secção. A inflamação linfocítica foi leve na maioria dos casos, tal como o edema, explicando

o porquê destas alterações histológicas estarem raramente relacionadas com sintomas clínicos. Já a inflamação neutrofílica, a necrose e os nódulos hiperplásicos, apesar de em bastantes casos estarem quantificados como inflamação leve, também foram frequentes em casos medianos e severos. A fibrose foi considerada um achado acidental em cães com função digestiva normal, podendo ser resultante de episódios inflamatórios anteriores, já resolvidos (Newman et al., 2006).

Também Trivedi et al., (2011) demonstraram evidência histológica de simultânea PC e PA em 58 (92%), dos 63 cães com diagnóstico histológico de pancreatite. Lesões como fibrose, atrofia e inflamação linfocítica, juntamente com necrose pancreática e peri-pancreática, hemorragia e inflamação supurativa, foram observadas na maioria, sendo que apenas 5 dos cães tinha exclusivamente lesões agudas.

Figura 11: Quatro lâminas com coloração hematoxilina-eosina, de quatro cães com diferentes graus de inflamação pancreática. A – Inflamação pancreática mínima (Escala 100µm); B – Inflamação pancreática leve a moderada (Escala 100µm); C – Inflamação pancreática moderada a grave (Escala 100µm); D - Inflamação pancreática grave, incluindo necrose peripancreática (Escala 500µm). (Fonte: Mansfield et al., 2012)



Recentemente, Bostrom et al., (2013) analisaram histologicamente o pâncreas de 61 cães, selecionados por apresentarem evidência histológica de PC, tal como a fibrose ou atrofia. Estes demonstraram que os animais sintomáticos (com vômito e/ou perda de apetite) apresentavam lesões mais extensas de necrose pancreática e peri-pancreática do que cães assintomáticos, sendo que estes sintomas estão geralmente associados a PA, e não a PC.

Esta é uma explicação plausível para a discrepância existente entre estudos clínicos e histopatológicos, uma vez que em animais sem estas alterações histológicas não está, geralmente, associada sintomatologia clínica, escapando facilmente ao diagnóstico clínico, mas não ao histológico (Bostrom et al., 2013).

Importante também é a distinção entre PC e atrofia acinar pancreática, sendo que a última está geralmente associada à atrofia dos ácinos e infiltrado linfocítico, sem fibrose nem perda de ilhotas, ao contrário do que acontece na PC, que envolve fibrose e inflamação, afetando para além dos ácinos, as ilhotas e tecido intersticial (Watson et al. 2007).

Nos gatos foi, similarmente, efetuado um estudo por De Cock et al., (2007), que caracterizou a distribuição das alterações histopatológicas de pancreatite. Foram incluídos 115 felinos e foi encontrada evidência histológica de pancreatite em 67% dos casos. PC foi diagnosticada em 60%, dos quais 50,4% exclusivamente PC. PA foi diagnosticada em 15,7%, dos quais apenas 6,1% unicamente PA. Neste estudo, somente 9,6% dos casos tinham PA e PC concomitante, percentagem bastante mais baixa que a encontrada no estudo de Forman et al., (2004), de 44%.

Tal como para os cães, De Cock et al., (2007) quantificaram as lesões histopatológicas e construíram um sistema pontuação para classificar a severidade da PA e da PC nos gatos (Anexo III – Tabelas 6 e 7). Neste estudo foi encontrada uma correlação direta entre a presença de PC com a idade dos gatos, e ainda com doença GI, principalmente associada a alterações no lobo pancreático esquerdo, encontradas em 60% dos casos.

7. Massas inflamatórias pancreáticas ou peri-pancreáticas

A coleção de fluído circunscrito, pancreático ou peri-pancreático, é geralmente denominada de abscesso ou pseudoquisto (Charles, 2007). O aparecimento destes é considerado uma complicação local de pancreatite, podendo ter aparecimento agudo ou crónico (Watson, 2004). Está associada a sintomatologia semelhante à observada na inflamação pancreática (Charles, 2007; Xenoulis et al., 2008; Steiner, 2010; Washabau, 2010), porém, não responsiva ao tratamento (Choi, Lee, Keh & Choi, 2013).

O diagnóstico é feito através de ecografia abdominal, PAAF ecoguiada ou através de LE (Steiner, 2010; Choi et al., 2013); e o seu tratamento passa por extirpação cirúrgica, drenagem interna ou drenagem percutânea ecoguiada (Steiner, 2010). Embora seja frequente que se resolvam espontaneamente, é necessário o controlo destas lesões (Nyland et al., 2004).

Não é ecograficamente possível distinguir entre necrose pancreática com cavitação, pseudoquisto, abscesso e neoplasia (Nyland et al., 2004), sendo que a recolha citológica de material, através de PAAF ecoguiada, deve ser realizada nestes casos (Morandi, 2009).

Choi et al., (2013) realizaram um estudo em 4 cães com abscessos pancreáticos. Todos demonstraram ecograficamente abscessos com medidas entre os 0,65 x 1,17cm e os 4,24 x

5,10cm, e inflamação aguda do parênquima pancreático. Contudo, contrastando com os achados ecográficos, 3 dos 4 cães tinham cPLI com valores normais, demonstrando assim que abscessos pancreáticos podem não causar aumentos do cPLI sérico, revelando a importância da execução de exame ecográfico em animais com suspeita de doença pancreática, mesmo com valores de cPLI normais.

8. Tratamento de Pancreatite

A causa primária de pancreatite é, frequentemente, ambígua, devendo ser avaliado criteriosamente o historial do paciente, fazendo um esforço para identificar e remover a causa iniciadora da doença (Xenoulis & Steiner, 2009; Washabau, 2010; Bazelle & Watson, 2014). Porém, um tratamento de suporte primário é geralmente realizado, uma vez que a maioria dos casos permanece de origem idiopática (Robertson, 2008; Steiner, 2010; Washabau, 2010). Os pilares do tratamento de pancreatite são a reposição de fluidos e de eletrólitos, analgesia, antieméticos e manejo nutricional (Steiner, 2008; Bazelle & Watson, 2014), sendo adaptados consoante a severidade, a cada caso (Watson, 2004).

8.1. Fluidoterapia

Um dos principais fatores responsáveis pela progressão de pancreatite de gravidade mediana para grave, são os distúrbios multifatoriais na microcirculação (Armstrong & Williams, 2012; Mansfield, 2012), que ocorrem pelo aumento da permeabilidade vascular e pela formação de microtrombos, resultante da libertação de citocinas inflamatórias (Mansfield, 2012). Fluidoterapia agressiva, e correção de distúrbios ácido-base e eletrolíticos, são obrigatórios, devendo ser realizados o mais cedo possível, com o intuito de diminuir a probabilidade de complicações sistémicas, tais como insuficiência renal e/ou CID (Watson, 2004; Steiner, 2010; Xenoulis & Steiner, 2008; Mansfield, 2012).

O uso de Lactato de Ringer tem mostrado melhores resultados que soro fisiológico (0,9% NaCl) em humanos, mas na literatura veterinária não existe nenhuma preferência, podendo ser usado tanto um como outro (Mansfield, 2011).

Em casos de PA grave, com hipoalbuminémia ou em choque, podem ser usados colóides (Dextrano 70 ou Hetastarch®), que aumentam a pressão oncótica e melhoram a perfusão pancreática, podendo estes ser combinados ainda com soluções cristalóides (Mansfield, 2012; Armstrong & Williams, 2012).

A suplementação de potássio (K) e de glucose podem ser necessários para repor perdas por diarreia, vômito, efusões peritoneais e/ou pleurais, e ainda suplementar a falta de comida. A hipocalcémia é, também, uma complicação relativamente frequente, apresentando o animal tremores ou convulsões, e sendo necessária a suplementação com gluconato de cálcio (Armstrong & Williams, 2012; Steiner, 2010).

8.1.1. Plasma

Quando existe evidência de coagulopatia ou CID, pode ser administrado plasma fresco congelado ou sangue total fresco (Armstrong & Williams, 2012). Estes contêm albumina, inibidores das proteinases, fatores de coagulação e α 2-macroglobulinas (Mansfield, 2012; Xenoulis & Steiner, 2009; Weatherton & Stereeter, 2009), que têm efeitos benéficos, incluindo manter a pressão oncótica e prevenir a CID (Xenoulis & Steiner, 2009).

O uso de plasma tem sido reportado em casos graves, mas o seu uso é controverso. Para além de não ter mostrado vantagens em humanos com PA, o estudo de Weatherton & Stereeter (2009) demonstrou uma maior mortalidade nos cães que receberam plasma (35%), que nos que não receberam (12%).

8.2. Analgesia

A presença de dor é muitas vezes subavaliada em pacientes veterinários, principalmente nos gatos, mas suspeita-se que a maioria dos animais com pancreatite sofra de dor abdominal, devendo esta ser controlada (Van den Bossche et al., 2010; Xenoulis & Steiner, 2008; Steiner, 2010). Os analgésicos opióides são os fármacos de eleição no manejo da dor abdominal, como por exemplo o fentanil em sistema transdérmico, que garante analgesia de 72 horas, em simultâneo com buprenorfina, no momento de colocação do adesivo, assegurando o controlo da dor até que os níveis sanguíneos do primeiro atinjam níveis adequados de analgesia (IDEXX, 2011c). Outros analgésicos como o butorfanol, metadona ou meperidina também podem ser administrados em doentes hospitalizados (Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2008; Bazelle & Watson, 2014).

Outra opção é a analgesia epidural feita com morfina, com ou sem gabapentina, ou ainda com lidocaína ou ketamina em infusão contínua (Mansfield, 2012), a última com a vantagem de ter efeitos mínimos na motilidade gastrointestinal (Van den Bossche et al., 2010; Mansfield, 2012). Uma exceção é a morfina, que deve ser evitada, pois origina espasmos no ducto pancreático e aumento da pressão no ducto biliar (Van den Bossche et al., 2010; Bazelle & Watson, 2014). Nos animais que não estão hospitalizados, ou em casos de PC, os fármacos mais usados em ambulatório são o butorfanol, o tramadol, os pensos de fentanil (Steiner, 2010) ou a buprenorfina sublingual (IDEXX, 2011c; Bazelle & Watson, 2014).

8.3. Anti-inflamatórios

O uso de AINES deve ser totalmente evitado em pacientes com pancreatite, pois para além de não estarem documentados efeitos benéficos da sua utilização na inflamação pancreática, também estão descritos como fatores causadores desta doença, e com efeitos secundários como ulceração gastrointestinal (Steiner, 2008) e insuficiência renal, em animais desidratados, com hipotensão ou choque (Van den Bossche et al., 2010; Mansfield, 2011).

Os glucocorticóides têm um papel controverso. Já foram considerados potenciais causadores de pancreatite mas, recentemente, começou-se a tratar doentes pancreáticos crónicos com estes fármacos e concluiu-se que, em alguns casos, esta estratégia era favorável (Steiner, 2008), sem evidências de que agravem a doença (Xenoulis et al., 2008). Gatos com pancreatite, IBD e/ou colangite concorrentes, constituem um desafio terapêutico. O uso de corticosteróides nestes casos pode ser interessante (Xenoulis & Steiner, 2008) implicando a avaliação dos pacientes relativamente à existência de fatores de risco, e de doenças concomitantes que possam trazer alguma contra-indicação à sua administração. Estes podem ser benéficos também no tratamento de PA, pois inibem a libertação de mediadores pro-inflamatórios, diminuem o sequestro de neutrófilos e a sua adesão ao endotélio da superfície da vasculatura pulmonar, diminuem a libertação de elastase e de radicais livres e reduzem a permeabilidade da vasculatura pulmonar (Mansfield, 2011). O uso destes fármacos tem vindo a crescer em casos de cães com PA que não respondem ao tratamento tradicional (Mansfield, 2012).

8.4. Antieméticos

A terapêutica com antieméticos é bastante importante, não só no controlo do vômito, que por si só debilita bastante os pacientes, mas também no controlo das náuseas, permitindo alimentação entérica o mais cedo possível (Steiner, 2008; Bazelle & Watson, 2014). Os antieméticos mais usados nestes casos são:

- Maropitant (Cerenia™): é o mais recente antiemético, de ação central e periférica (Mansfield, 2012). Antagonista do recetor NK1, controla tanto o vômito como a náusea. Existem evidências que ajuda na analgesia abdominal, sendo bastante útil nestes casos (Armstrong & Williams, 2012; Bazelle & Watson, 2014), com a vantagem de poder ser usado oralmente (Steiner, 2010).
- Ondansetron (Zofran®) ou Dolasetron (Anzemet®): ambos antagonistas seletivos da 5-HT₃, são antieméticos bastante eficazes (Xenoulis & Steiner, 2008; Steiner, 2010; Armstrong & Williams, 2012), tendo como desvantagem comum o facto de serem dispendiosos (Steiner, 2008).

- Metoclopramida (Reglan®): é um inibidor da dopamina e tem sido bastante usado. Contudo, uma vez que a dopamina é essencial para a regulação da perfusão dos órgãos, e não se conhecer bem o seu efeito no que toca a perfusão esplénica e na atividade do esfíncter de Oddi, este fármaco não deve ser a primeira escolha em pacientes com pancreatite (Steiner, 2010; Bazelle & Watson, 2014).

8.5. Antibióticos

A opinião sobre o uso de antibióticos é controversa. Vários estudos têm sido feitos, com resultados contraditórios (Steiner, 2008). O aparecimento de complicações bacterianas é bastante raro na pancreatite, sendo, na maioria das vezes, uma doença estéril (Steiner, 2010). Porém, em humanos as infeções são frequentes e responsáveis por 25 a 50% de mortalidade (Steiner, 2010), sendo o seu uso profilático em veterinária questionável (Bazelle & Watson, 2014). O recomendado é que estes devem ser limitados apenas para casos em que seja identificada infeção, ou em que haja forte suspeita desta (Steiner, 2010). A necrose e a inflamação podem predispor a translocação e colonização bacteriana do pâncreas, sendo a E-coli e outras bactérias coliformes, as principais implicadas (Steiner, 2010).

Opções de antibióticos são a cefotaxima (Xenoulis & Steiner, 2008; Steiner, 2010), o trimetopim-sulfa (Williams, 2005; Van den Bossche et al., 2010) e a ampicilina (Xenoulis & Steiner, 2008; Van den Bossche et al., 2010). As fluoroquinolonas, como a enrofloxacin (Williams, 2005; Xenoulis & Steiner, 2008; Van den Bossche et al., 2010) são também boas opções, pois penetram bem no tecido pancreático.

8.6. Antiácidos

Apesar da falta de evidências que suportem o seu uso, os antagonistas dos recetores H₂, como a ranitidina, cimetidina e a famotidina, ou de um inibidor da bomba de prótons, como o omeprazol, podem ser recomendados em pacientes com PA, em que a integridade da mucosa gástrica esteja comprometida (IDEXX, 2011c; Armstrong & Williams, 2012; Steiner, 2010).

Pensa-se que a supressão do ácido gástrico aumenta o pH gástrico, diminuindo a estimulação pancreática exócrina, e ainda que a hipovolémia e a peritonite local podem predispor ao aparecimento de úlceras gástricas, sendo o uso de antiácidos recomendado (Mansfield, 2012; Armstrong & Williams, 2012).

8.7. Antioxidantes e ácidos gordos

Os antioxidantes como a Vitamina C e E, silibina, S-adenosilmetionina (SAME) e os ácidos gordos ómega-3, podem ser prescritos (IDEXX, 2011c). Teoricamente, o uso destes poderá ser benéfico, pois evidências sugerem que espécies reativas de oxigénio têm um papel na patogénia da pancreatite (Steiner, 2008).

Não existem evidências comprovadas das vantagens do seu uso em pacientes com PA grave, mas foi demonstrado que, em casos PC leve, o uso de antioxidantes leva à diminuição da concentração do cPLI, cTLI e PCR (Steiner, 2008).

8.8. Cobalamina (Vitamina B-12)

Principalmente em gatos, a deficiência em cobalamina é comum em casos de pancreatite com doença GI concomitante, como IBD, sendo recomendada a determinação da concentração desta, e correção caso esteja em deficiência (IDEXX, 2011c; Bazelle & Watson, 2014).

8.9. Dopamina

A dopamina é essencial para a perfusão esplénica e pancreática. Um estudo experimental em gatos demonstrou que uma dose baixa em infusão contínua é vantajosa no tratamento de pancreatite, se for feita até 12 horas após o aparecimento desta doença, pois melhora a perfusão pancreática e reduz a permeabilidade microvascular (Steiner, 2010).

8.10. Maneio nutricional

Há uns anos atrás era recomendado jejum de 2-3 dias, com o intuito de diminuir a secreção pancreática, e repousar o pâncreas (Elliott, 2005; Steiner, 2010; Mansfield, 2012; Bazelle & Watson, 2014). No entanto, esta prática não mostrou benefícios significativos e há cada vez mais evidências de que a alimentação é, até, bastante importante na recuperação destes pacientes (Mansfield, 2012; Jensen & Chan, 2014). Apesar de haver ainda pouca informação em literatura veterinária sobre o assunto, ultimamente tem sido favorecida a alimentação entérica sobre a parentérica (Jensen & Chan, 2014). Uma alimentação entérica estabiliza a barreira GI, melhora a saúde dos enterócitos e a função imunitária, aumenta a motilidade intestinal, previne o catabolismo e diminui a morbilidade e a mortalidade (IDEXX, 2011c). Atualmente é largamente aceite, e recomendado, assegurar a alimentação entérica, o mais cedo possível a todos os pacientes com pancreatite, que sejam capazes de tolerar comida sem vomitar (Steiner, 2008; IDEXX, 2011c; Jensen & Chan, 2014), podendo até ser adicionado um antiemético (Steiner, 2008).

Não é, porém, recomendado forçar comida, principalmente a gatos, pois pode provocar aversão (IDEXX, 2011c; Robertson, Forman, Steiner, Twedt & Williams, 2008). Nestes casos, e nos de vômito incoercível, deve-se optar por fazer uma alimentação através de tubos nasogástricos, nasoesofágicos, por esofagostomia, gastrostomia ou tubos de jejunostomia (IDEX, 2011; Bazelle & Watson, 2014), sendo os tubos de jejunostomia preferíveis do ponto de vista fisiológico, em casos onde os antieméticos não são capazes de controlar o vômito. O tubo nasogástrico é, geralmente, a melhor opção sendo usado em humanos com grande sucesso (Steiner, 2008).

Outra opção é a alimentação totalmente parenteral ou a parcialmente parenteral (IDEXX, 2011c; Jensen & Chan, 2014), mas estas devem ser reservadas para casos em que seja realmente necessária, como em animais em que a ingestão calórica está prejudicada por vômito persistente (Simpson, 2006) ou gatos anoréticos, com perda de peso significativo e diagnóstico de lipidose hepática concomitante (IDEXX, 2011c). A alimentação parenteral parcial é a mais prática e segura de proporcionar nutrição nestes casos. Cães que receberam nutrição enteral, e parcialmente parenteral, simultaneamente, sobreviveram mais tempo que os que receberam alimentação exclusivamente parenteral (Simpson, 2006).

Quando o apetite volta e os animais começam a comer, deve ser introduzida água lentamente e só depois pequenas refeições, aumentadas lentamente, se o vômito não ocorrer (Armstrong & Williams, 2012). Não existem estudos que suportem as escolhas dietéticas para animais com pancreatite (IDEXX, 2011c; Jensen & Chan, 2014), sendo uma dieta palatável, de elevada digestibilidade e formulada com teor moderado em gordura e proteína, a dieta de eleição (Steiner, 2010; IDEXX, 2011c).

Existem evidências que apontam que cães com pancreatite podem sofrer de dor pós-prandial, e que esta melhora quando são administradas dietas baixas em gordura (Watson, 2012). Não existem ainda certezas de que a adição de enzimas pancreáticas à dieta reduza a dor pós-prandial, mas estas são necessárias em casos de PC nos quais se desenvolva IPE (Watson, 2012). Na PC é usual a perda do apetite, principalmente nos gatos, com consequente perda de peso e condição corporal. Para além do controlo do vômito, das náuseas e da dor, podem também ser adicionados estimulantes do apetite. Mirtazapine é uma boa escolha pois também tem propriedades antieméticas. Outra escolha é a ciproheptadina (Armstrong & Williams, 2012).

Certos nutrientes como a glutamina, arginina e ácidos gordos têm um papel importante na modulação de processos inflamatórios, metabólicos e imunomediados, sendo que o uso destes em medicina humana se tem tornado comum pela evidência dos seus benefícios. Em cães e gatos não existem estudos que suportem o seu uso, mas é algo que deve ser futuramente avaliado (Jensen & Chan, 2014).

8.11. Tratamento cirúrgico

Vários procedimentos cirúrgicos têm sido sugeridos para pacientes com pancreatite, mas não existem estudos em veterinária que avaliem se estes são realmente vantajosos (Steiner, 2008), sendo que, raramente, os benefícios superam os riscos de uma intervenção cirúrgica. Estes podem ser ponderados em casos de pancreatite persistente ou recorrente; casos que não respondem ao tratamento médico; para confirmação de diagnóstico ou de neoplasia (Van den Bossche et al., 2010); recessão ou drenagem de abscessos ou pseudoquistos pancreáticos que não regridem (Steiner 2008; Armstrong & Williams, 2012), sabendo, no entanto, que a cirurgia nestes casos está associada a mortalidade de mais de 50% (Mansfield, 2012); e casos em que seja necessário desbridar tecido necrosado e/ou remover tecido pancreático ou peri-pancreático infectado (Steiner, 2008; Armstrong & Williams, 2012). Recomenda-se, nestes casos, o uso de antibióticos de largo espectro o maior tempo possível antes da cirurgia (Mansfield, 2011). Também se a pancreatite está localizada num só lobo, pode ser feita pancreatectomia parcial (Van den Bossche et al., 2010). A descompressão do ducto pancreático-biliar mostrou restaurar o fluxo sanguíneo, o pH dos tecidos e a função das células acinares, em casos de obstrução ductal por cálculos, neoplasias ou em casos agudos que progrediram para uma forma mais crônica (Washabau, 2010; Armstrong & Williams, 2012).

Em humanos é feita por vezes lavagem peritoneal, que ajuda na remoção de citocinas e enzimas do organismo mas, em animais, não está ainda comprovado o seu benefício, devendo ser realizada com bastante precaução (Van den Bossche et al., 2010)

9. Doenças concorrentes associadas a pancreatite

É cada vez mais evidente que a inflamação pancreática está frequentemente associada a outras situações patológicas, tais como IBD, colangite (onde o termo “triadite” tem sido usado para descrever esta ocorrência conjunta), DM, IPE e lipidose hepática (Robertson et al., 2008; Xenoulis & Steiner, 2008; Bazelle & Watson, 2014).

A cronicidade da inflamação pancreática pode levar à destruição do tecido endócrino e exócrino e, consequentemente, a DM e/ou a IPE (Watson, 2004; Xenoulis et al., 2008; Watson, 2012), devendo estas ser tratadas simultaneamente. Estes processos em cães podem aparecer ao mesmo tempo, ou com 6 a 12 meses de intervalo, pois a deterioração do tecido endócrino e exócrino parece ocorrer em paralelo (Watson, 2012).

Têm sido vários os estudos que têm demonstrado a frequência de pancreatite em animais com DM (Ferreri et al., 2003; Forcada et al. 2008; Bostrom et al., 2013). Forcada et al. (2008) concluíram que gatos com DM têm geralmente episódios de pancreatite, pois constataram que o fPLI nestes estava frequentemente elevado, comparativamente com os

gatos não diabéticos. Acrescentaram ainda que no estudo, os três casos com concentração de fPLI mais elevada, sugestiva de pancreatite grave, correspondiam a gatos diabéticos (Forcada et al., 2008). Além deste, outro estudo realizado em 37 gatos diabéticos revelou evidências histológicas de PC em 51% destes (Xenoulis et al., 2008). Já nos cães, Bostrom et al., (2013) reportaram que 12 dos 61 doentes com PC (20%) incluídos tinham DM. Um estudo anterior demonstrou que 28% dos cães diabéticos tinha evidência histológica de PC (Xenoulis et al., 2008). Assim, existe provavelmente uma relação causa-efeito entre estas duas doenças, sendo que DM pode predispor a pancreatite e que PC em estágio final pode predispor a DM por perda das ilhotas, sendo que alguns casos têm por vezes IPE associada (Bazelle & Watson, 2014). Alguns autores sugerem também que a pancreatite pode também levar à diminuição da sensibilidade à insulina em gatos, desenvolvendo nestes casos cetoacidose diabética, sendo recomendada a pesquisa de pancreatite em animais diabéticos com resistência à insulina (IDEXX, 2011c; Bazelle & Watson, 2014).

No que toca à IPE, a PC é a causa mais comum em humanos e em gatos (Watson, 2012; Xenoulis et al., 2008) e, apesar de em cães ser a atrofia acinar pancreática, a pancreatite tem mostrado ser também causa importante (Watson, 2012). A IPE é uma complicação a longo termo de PC, e deve ser considerada em animais com perda de peso, aumento do apetite e aumento do volume fecal, devendo ser considerado que animais com IPE e DM concorrentes, é provável que tenham PC como causa primária (Xenoulis et al., 2008; Watson, 2012). É muito importante o reconhecimento de IPE em animais velhos com PC, pois a falta de reconhecimento desta leva muitas vezes à eutanásia desnecessária, pela perda de peso e caquexia de animais que poderiam ser tratados com suplementação enzimática (Watson, 2012).

A lipidose hepática tem sido frequentemente associada a pancreatite felina, o que não é difícil de entender considerando a anorexia e perda de peso que, geralmente, acompanha a primeira. Estudos antigos reportaram uma frequência de pancreatite em gatos com lipidose hepática entre 5 a 38% (Bazelle & Watson, 2014). Já no estudo de Ferreri et al., (2003) lipidose hepática foi identificada em 30% dos gatos com PC e em 10% dos gatos com NPA. Kathrani et al., (2009) investigaram a elevação de cPLI em 47 cães com IBD, e constataram que se encontrava aumentado em 15 dos casos (32%), sugerindo que estes tinham inflamação pancreática concomitante, e tendo sido associado a pior prognóstico.

Como já referido, nos gatos é frequente a presença de doenças inflamatórias concomitantes no pâncreas, fígado e intestino delgado denominando-se de “tríade”. Este facto deve-se à proximidade anatómica existente nesta espécie, entre o ducto biliar comum, o ducto pancreático principal e o duodeno (Xenoulis & Steiner, 2009; Bazelle & Watson, 2014), sendo proposto que ocorra refluxo biliar e de conteúdo luminal para os ductos pancreáticos (Bazelle & Watson, 2014). Estudos suportam esta associação, referindo pancreatite em 50% a 64% dos gatos com colangite, 39% dos quais com IBD (Xenoulis et al., 2008).

No estudo de Bailey et al., (2010) dos 23 gatos com IBD incluídos, 16 tinham a concentração de fPLI aumentado (70%), demonstrando a alta prevalência destas doenças em simultâneo, e a importância do seu diagnóstico.

10. Prognóstico

A progressão da inflamação pancreática é imprevisível, podendo um episódio agudo recuperar totalmente, ou tornar-se uma doença crónica e subclínica, com eventual agudização posterior (Williams, 2005). O prognóstico está, geralmente, diretamente relacionado com a gravidade da doença (Robertson, 2008), sendo que animais com um episódio solitário de pancreatite leve ou mediana, casos sem necrose ou complicações sistémicas têm, vulgarmente, bom prognóstico (Steiner, 2008; Xenoulis & Steiner, 2008). Já os animais com doença aguda grave, com complicações sistémicas, com vários episódios consecutivos de inflamação e/ou com doenças concorrentes, têm um prognóstico mais reservado (Xenoulis & Steiner, 2008).

A associação de um grau de severidade a cada caso é muito importante, pois permite a previsão da probabilidade de complicações e morbilidade (Xenoulis, 2015), ajuda a planear o tratamento mais adequado e a estimar custos. Contudo, a maioria dos meios de diagnóstico rotineiramente utilizados, tem capacidade limitada na atribuição de um prognóstico (Ruaux, 2003; Xenoulis, 2015).

Nos cães a taxa de mortalidade varia de 23% a 42% nos vários estudos (Hess et al., 1998; Ruaux & Atwell, 1998; Mansfield & Jones, 2000a; Mansfield et al., 2003; Charles, 2007; Mansfield et al., 2008) sendo que, geralmente, esta resulta da falha de outros órgãos, que não o pâncreas. Acresce que a eutanásia influencia bastante na verdadeira taxa de mortalidade desta condição (Mansfield, 2011).

Em gatos, a associação de um prognóstico também deve ser cautelosa, pela usual severidade quando sinais clínicos são identificados (Van den Bossche et al., 2010). A baixa concentração sérica de cálcio ionizado ($\leq 1\text{mmol/L}$), comum em casos de PA felina (Kimmel et al., 2001; Xenoulis & Steiner, 2008) e a lipidose hepática, estão associados a pior prognóstico (Xenoulis & Steiner, 2008; Robertson, 2009). Um estudo em gatos com PA e lipidose hepática concomitante teve mortalidade de 80% (Kimmel et al., 2001). Também a DM (Forcada et al., 2007), IBD e colangiohepatite estão relacionados com o manejo mais difícil da doença, e pior prognóstico (Robertson, 2009).

Stockhaus et al., (2013) realizaram um estudo em 33 gatos diagnosticados com pancreatite (fPLI $\geq 5.4\mu\text{g/L}$), com o objetivo de identificar fatores significativamente associados ao prognóstico desta afeção. Este concluiu que a forma grave de pancreatite estava relacionada com alta mortalidade, independentemente do tratamento intensivo, sendo que a maioria dos gatos morreu durante os primeiros 6 dias após internamento. Revelou ainda que dispneia, hipotermia, hipercalémia e a concentração do fPLI elevado foram fatores

significativos no prognóstico, e que a concentração do fPLI >20µg/L estava também associada a alta mortalidade. Neste estudo, a severidade das alterações ecográficas observadas não foi associada ao resultado final, não tendo sido apontada como um bom indicador de prognóstico.

Em cães, fatores que têm sido associados com grande mortalidade são: obesidade, DM, hiperadrenocorticism, hipotireoidismo, epilepsia e doença gastrointestinal. Ao contrário do que acontece em humanos, onde a extensão de necrose pancreática e as infecções bacterianas secundárias são das principais causas de falha múltipla de órgãos, com grande mortalidade, estas últimas acontecem raramente no cão (Charles, 2007). A presença de necrose pancreática não deve ser isoladamente usada como marcador de severidade, pois para além de poder estar presente também nas formas ligeiras de doença, faz parte das complicações locais de pancreatite, as quais não têm tido grande impacto no prognóstico negativo desta (Ruau & Atwell, 1998; Mansfield et al., 2008).

No estudo de Watson, Archer, Roulois, Scase e Herrtage (2010) os cães com DM e IPE, simultâneas à pancreatite, tiveram bom resultado final após tratamento, sendo que os casos de DM secundários à PC não pareceram ter pior prognóstico, nem pior resposta à terapia, comparativamente com os com DM secundários a outras causas.

Têm sido feitas algumas tentativas de construção de um sistema de pontuação de severidade para classificar pacientes caninos com PA. Ruau & Atwell, (1998) atribuíram uma pontuação baseada na extensão da hiperamilasemia, hiperlipidemia e no número de órgãos afetados além do pâncreas, em 68 casos de cães com pancreatite espontânea, tendo sido calculada a probabilidade de mortalidade para cada pontuação. Neste estudo a atividade das enzimas amilase e lipase demonstraram baixa capacidade na previsão da mortalidade, tendo sido mais precisa a avaliação da mortalidade através do número de órgãos afetados. Posteriormente, Mansfield et al., (2008) desenvolveram um índice de severidade para cães com PA, baseado no de Ruau & Atwell, que correlaciona a severidade das anomalias sistêmicas com o resultado final, e usa ainda a concentração sérica da PCR como medida objetiva da severidade, sendo que as proteínas de fase aguda podem ser bastante úteis no diagnóstico e prognóstico de condições inflamatórias. Neste estudo, os registos médicos de 61 cães afetados com PA, diagnosticada por ecografia ou histopatologia, foram revistos. Foram correlacionadas as anomalias dos diferentes órgãos ou sistemas, incluindo o sistema endócrino, hepático, renal, hematopoiético, cardíaco, respiratório, hemostático, integridade intestinal e complicações locais (Anexo IV - Tabela 8), e comparadas com o resultado final. Em 12 dos cães este índice de severidade foi ainda comparado com a concentração sanguínea de PCR.

Posteriormente à análise dos dados foi revelada a existência de associação significativa do resultado final apenas com quatro dos sistemas de órgãos considerados: cardíaco, respiratório, intestinal e hemostático, tendo os restantes sido excluídos do índice de

severidade. Assim, no índice final de severidade clínica o score máximo passou a ser de 10 pontos (máximo de 2 pontos para o sistema cardíaco, respiratório e hemostático e 4 pontos para a integridade intestinal). Os 61 cães foram então agrupados em categorias, com base nos pontos obtidos através do índice de severidade clínica (0 até 6), e em categorias com base no esquema de pontuação de órgãos (0 até 4), sendo posteriormente comparadas com a taxa de mortalidade. Do total de cães incluídos no estudo, 14 morreram, verificando-se uma mortalidade de 23%. Foi observada uma boa correlação entre o prognóstico e o índice de severidade clínica, uma vez que 53% dos cães com índice de severidade ≥ 4 acabou por morrer, e no grupo de sobreviventes a média da pontuação era significativamente mais baixa (1,62).

Nos 12 cães com a concentração sérica de PCR elevada não foi encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa, quando comparados com o índice de severidade clínica, mas foi constatado que o valor de PCR dois dias após aparecimento dos sinais clínicos era bastante superior nos animais que morreram do que nos sobreviventes. Assim, a medição da PCR o mais cedo possível, aliada à aplicação de um índice de severidade, pode ser útil na determinação do prognóstico desta doença, sendo que idealmente deve prosseguir-se a medição sequencial da sua concentração, para monitorização da resposta ao tratamento (Mansfield et al., 2008).

Apesar da sua utilidade, o índice de severidade não deve ser usado como critério único de atribuição de um prognóstico, pois alguns dos casos com elevadas pontuações de severidade sobreviveram e alguns com pontuações mais baixas acabaram por morrer (Mansfield et al., 2008). Este estudo demonstrou ainda que a integridade intestinal foi o parâmetro com maior importância na evolução da doença, e que a restauração da mesma tem um grande impacto no tratamento de cães com pancreatite (Mansfield et al., 2008).

A PC não tem um tratamento definitivo e pouco se sabe sobre meios de prevenção da sua progressão em estádios finais da doença, desta forma, como já referido, animais com esta enfermidade podem acabar por desenvolver DM e IPE, como consequência da destruição praticamente total do tecido pancreático. Estes pacientes devem ser avaliados frequentemente para monitorizar o desenvolvimento destas doenças, ou ainda IBD ou hepatite, e tratadas caso estas estejam presentes (Xenoulis & Steiner, 2009). Dor abdominal crónica é um dos mais importantes problemas da PC em humanos, podendo também alguns animais beneficiar de manejo da dor nestes casos (Xenoulis & Steiner, 2009; Robertson, 2009).

III. ESTUDO RETROSPETIVO DE CASOS CLÍNICOS

A. OBJETIVOS

Este estudo teve como principais objetivos: 1) avaliar os meios utilizados por rotina em clínica, no diagnóstico de pancreatite, no cão e no gato, nomeadamente a medição da imunoreatividade à lipase pancreática (PLI) e a realização de uma ecografia abdominal, em casos selecionados; 2) comparar os resultados obtidos pela medição do PLI e/ou ecografia, com os adquiridos por citologia e/ou biópsia pancreática, de forma a avaliar a importância da sua aplicação no diagnóstico de doença pancreática em pequenos animais.

Foram ainda abordados os principais sinais clínicos, alterações nas análises clínicas, achados imagiológicos por exame radiográfico e ecográfico, doenças concomitantes e achados histopatológicos dos casos incluídos, de forma a compreender as etapas adequadas e prioritárias no diagnóstico de pancreatite.

B. MATERIAIS E MÉTODOS

a. Tipo de estudo e critérios de inclusão

Foram analisados 52 casos clínicos: 26 de cães e 26 de gatos. Os casos foram, maioritariamente, recolhidos do Hospital Veterinário VetOeiras (n=23) e do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária (n=25) tendo sido, ainda, incluídos dois casos da Clínica Veterinária Dra. Elsa Pereira e dois casos enviados pelo Dr. Telmo Fernandes (InsideVet), ocorridos entre os anos 2011 e 2014. Sete dos casos recolhidos do Hospital Veterinário VetOeiras foram acompanhados durante o estágio final de mestrado.

Os critérios utilizados na inclusão de casos foram: 1) utilização de dois ou mais meios de diagnóstico de pancreatite durante o acompanhamento clínico, sendo que os meios de diagnóstico considerados foram a medição do PLI sérico, a realização de ecografia abdominal e/ou a realização de uma citologia ou biópsia pancreática; 2) pelo menos um dos meios de diagnóstico utilizados teve resultado positivo, sugestivo de inflamação pancreática.

b. Metodologia

Inicialmente foi feita uma pesquisa geral de casos clínicos de cães e gatos com suspeita ou confirmação de diagnóstico de pancreatite, nos registos médicos no Hospital Veterinário VetOeiras e do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, entre os anos de 2011 e 2014. Dos 168 casos recolhidos foram selecionados aqueles em que se realizou, ao longo da evolução clínica, mais do que um dos seguintes meios de diagnóstico: medição do PLI sérico, realização de ecografia abdominal e/ou realização de uma citologia ou biópsia pancreática, sendo que pelo menos um dos resultados era positivo. Foram considerados positivos os seguintes resultados:

1. PLI sérico com valor acima da referência sugestiva de pancreatite, para a espécie (200µg/L no cão e 3,5µg/L no gato);
2. Imagem ecográfica com alterações compatíveis com inflamação pancreática;
3. Diagnóstico citológico ou histopatológico de processo inflamatório pancreático e/ou peri-pancreático.

Não foram incluídos casos em que tenha sido realizado apenas um dos exames acima citados, ou que tenham tido todos os resultados negativos.

O total de 52 casos selecionados foi posteriormente estudado e interpretado, de forma a facilitar a avaliação dos mesmos. Assim, foi registada o máximo de informação possível de obter em cada caso, relativamente ao animal (espécie, sexo, idade, raça), sinais clínicos apresentados, resultados das análises clínicas (hemograma, perfil bioquímico e ionograma), resultados dos meios de diagnóstico utilizados (radiografia, PLI, ecografia, citologia e/ou biópsia pancreática), doenças concomitantes, tratamento aplicado e, ainda, a evolução da doença.

Após a recolha e organização dos casos clínicos estes foram interpretados, dando especial atenção ao interesse da utilização simultânea de meios de diagnóstico na obtenção de um diagnóstico clínico de inflamação pancreática e à utilidade do exame citológico ou histopatológico, na obtenção de um diagnóstico definitivo.

C. RESULTADOS

a. Caracterização da população

Foram incluídos no estudo um total de 52 animais, 26 cães e 26 gatos, com suspeita ou confirmação do diagnóstico de pancreatite. Os cães apresentavam idades compreendidas entre os três e os 17 anos, com uma média de 9,7. A idade dos gatos variou de um aos 18 anos, com média de 11,2 (Anexo V - Tabelas 9 e 10).

O grupo de cães era constituído por 15 machos (57,7%), cinco dos quais castrados (33,3%) e dez inteiros (66,7%); e por 11 fêmeas (42,3%), sete das quais esterilizadas (63,6%) e quatro inteiras (36,4%). Do total de 26 gatos, 17 eram machos (65,4%), 15 dos quais castrados (88,2%) e dois inteiros (11,8%); e nove eram fêmeas (34,6%), cinco das quais esterilizadas (55,6%) e quatro inteiras (44,4%) (Anexo V - Tabela 11).

Em relação à raça dos cães, 10 destes eram de raça indeterminada (38,5%), sendo os restantes 16 de raça pura (61,5%), a incluir: Cocker spaniel (n=3), Yorkshire terrier (n=3), Boxer (n=2), Caniche (n=2), Schnauzer miniatura (n=1), Affenpinscher (n=1), Pit Bull (n=1), Spitz (n=1), Shar-pei (n=1) e Fox terrier (n=1). Relativamente aos gatos, 21 eram de raça indeterminada (80,8%), sendo os restantes cinco (19,2%) da raça Siamês (n=2), Persa (n=1), Scottish fold (n=1) e Bosques da Noruega (n=1) (Anexo V - Tabelas 12 e 13).

b. Sinais clínicos e exame físico

Nos cães, os sinais clínicos maioritariamente representados foram: vômito (84,6%), anorexia (76,9%), prostração (61,5%), dor ou desconforto abdominal (53,8%), diarreia (34,6%), perda de peso (30,8%) e PU/PD (30,8%).

Nos gatos os sinais clínicos mais relevantes foram, similarmente, vômito (76,9%), anorexia (73,1%), prostração (38,5%), dor ou desconforto abdominal (30,8%), perda de peso (26,9%), diarreia ou fezes moles (26,9%), tenesmo ou fezes diminuídas (19,2%) e PU/PD (19,2%).

Achados clínicos compatíveis com complicações sistémicas tais como mucosas pálidas, hipotensão, taquipneia ou bradipneia, hipotermia ou hipertermia, icterícia, alterações neurológicas e/ou choque foram observados em 11 cães (42,3%) e 9 gatos (34,6%).

No Anexo VI (Tabela 14) estão representados todos os sinais clínicos e achados de exame físico, possíveis de obter através dos registos médicos.

c. Análises hematológicas e bioquímicas

As análises hematológicas e bioquímicas realizadas na maioria dos animais em estudo estão descritas no Anexo VII.

Os achados observados com maior frequência no hemograma dos cães e dos gatos foram: neutrofilia (em 46 e 42%, respectivamente), leucocitose (em 38 e 29%, respectivamente), trombocitopénia (29%, em ambos) e linfopénia (em 21 e 29%, respectivamente). Anemia foi também observada em 33% dos cães e 25% dos gatos, e monocitose em 17% e 25%, respectivamente. O aumento do hematócrito foi encontrado em 25% dos cães, mas apenas num gato. Dois dos cães e oito dos gatos não apresentavam qualquer alteração no hemograma.

Quanto às análises bioquímicas, um aumento das enzimas ALT (48% no cão e 32% no gato), FAS (40% no cão e 28% no gato), GGT (33% no cão e 21% no gatos) e ainda um aumento da ureia (45% no cão e 43% no gato) e da creatinina (30% no cão e 27% no gato), foram as alterações mais frequentemente reportadas. Em alguns cães foi também notado um aumento do colesterol (22%), das proteínas totais (18%) e das globulinas (25%). Nos gatos, um aumento da glicémia (24%) e da bilirrubina total (30%) foi igualmente notada com relativa frequência. Porém, em dois cães e sete gatos todos os valores bioquímicos se encontravam dentro da normalidade.

Notaram-se alterações eletrolíticas no total de cinco gatos e quatro cães. Observou-se a diminuição do cálcio sérico em três cães e num gato, hipocalémia em apenas um cão mas em quatro gatos e hiponatrémia e hipoclorémia em um cão mas em três gatos. Hipercalémia foi documentada apenas num cão e num gato.

d. Radiografia abdominal

Um exame radiográfico abdominal foi realizado em 13 cães e 9 gatos, dos quais se observaram alterações radiográficas em 12 (92,3%) e 5 (55,6%), respectivamente.

As principais alterações descritas nos cães foram perda de detalhe no abdómen cranial (n=8), desvio ventral do cólon descendente (n=1), efeito de massa na região abdominal cranial (n=1) e dilatação gástrica e/ou intestinal (n=2).

Nos gatos observou-se um sinal de apagamento ou de “vidro moído”, a nível do abdómen cranial (n=3), ansas intestinais ligeiramente dilatadas (n=2), desvio dorsal do eixo gástrico na projeção LL direita (n=1) e presença de uma massa de radiopacidade aumentada no abdómen cranial (n=1). Não foram observadas alterações radiográficas apenas num dos cães e em quatro dos gatos (Anexo VII – Tabela 22).

e. Ecografia

Uma ecografia abdominal foi realizada a 25 dos cães e a 25 dos gatos, pelo menos uma vez. Dos cães, 19 (76%) apresentavam alterações ecográficas pancreáticas e/ou peri-pancreáticas na primeira ecografia realizada ou relatada no historial clínico, enquanto seis (24%) não apresentavam alterações compatíveis com afeção pancreática, apesar de alguns poderem apresentar modificações noutros órgãos e/ou sistemas.

Dos 25 gatos que foram submetidos a ecografia, 18 (72%) apresentavam alterações ecográficas apontando para possível pancreatite.

Tabela 4: Alterações ecográficas observadas nos 19 cães e 18 gatos com achados ecográficos compatíveis com inflamação pancreática, na primeira ecografia realizada.

Alterações ecográficas do parênquima pancreático	Cães (n=19)		Gatos (n=18)	
	Nº	%	Nº	%
Pâncreas ou lobo pancreático de tamanho aumentado	10	52,6%	7	38,9%
Pâncreas hipoeecogénico	9	47,4%	9	50%
Pâncreas com ecogenicidade heterogénea	6	31,6%	4	22,2%
Lesões quísticas, capsulares ou massas	5	26,3%	3	16,7%
Limites pancreáticos irregulares	4	21,1%	1	5,6%
Pâncreas hipereecogénico	3	15,8%	3	16,7%
Dilatação/ alteração dos ductos pancreáticos	0	0,0%	3	16,7%
Alterações ecográficas peri-pancreáticas				
Mesentério hipereecogénico reativo	16	84,2%	9	50%
Inflamação/ alterações intestinais e/ou gástricas	10	52,6%	4	22,2%
Alterações hepáticas	3	15,8%	9	50%
Líquido abdominal livre	3	15,8%	2	11,1%
Linfonodos regionais reativos	3	15,8%	4	22,2%
Sinais de obstrução biliar	0	0,0%	1	5,6%

Nos cães, as alterações mais frequentemente observadas foram o pâncreas aumentado de tamanho (52,6%), a diminuição da ecogenicidade do parênquima pancreático (47,4%) ou ecogenicidade heterogénea (31,6%). As alterações peri-pancreáticas mais evidentes foram o aumento da ecogenicidade do mesentério peri-pancreático (84,2%) e alterações intestinais e/ou gástricas (52,6%).

Nos gatos foram igualmente observadas alterações ecográficas, destacando-se um parênquima pancreático hipoeecogénico (50%) ou heterogéneo (22,2%) e um aumento do tamanho do pâncreas (38,9%). Também na região peri-pancreática foram observadas algumas modificações como o aumento da ecogenicidade do mesentério peri-pancreático (50%) e alterações hepáticas (50%).

Por motivos de seguimento clínico ou recaída dos sintomas, foi realizada mais do que uma ecografia abdominal a oito cães e a 14 gatos.

Quatro destes cães (casos 2, 3, 14 e 17 – Anexo VIII - Tabela 21) realizaram uma segunda ecografia três a cinco dias depois da primeira e em todos se observou um agravamento da imagem ecográfica, com aumento de tamanho do pâncreas, e mesentério envolvente mais hiperecogénico em relação à ecografia anterior, acrescentando que num dos casos (caso 3 - Anexo VIII - Tabela 21) foi observado o aparecimento de um abscesso/quisto anecogénico de grande dimensão. Outro dos casos (caso 1 - Anexo VIII - Tabela 21) realizou uma ecografia de seguimento, três semanas após a primeira, demonstrando similarmente uma imagem francamente mais grave que a anterior, com aparecimento de locas anecogénicas no parênquima pancreático, com ecos no seu interior, aumento de tamanho do pâncreas e peritonite generalizada. Neste caso, a imagem da zona pancreática manteve-se alterada até dois meses depois.

Um dos cães (caso 6 - Anexo VIII - Tabela 21) realizou uma segunda ecografia devido a uma recaída clínica, passados sete meses, com observação de uma lesão capsular no lobo pancreático direito, de dimensões superiores à observada na ecografia anterior, e compatível com quisto/abscesso pancreático. Por fim, os casos 21 e 23 (Anexo VIII - Tabela 21) realizaram ecografias de seguimento pós cirúrgico. No caso 21 foi realizada dez dias após LE, onde se observou uma imagem do pâncreas alterada com ecogenicidade heterogénea; e no caso 23 realizaram-se várias ecografias de seguimento após LE e em todas estas se observou uma imagem ecográfica alterada, com grande reatividade mesentérica e com pequena quantidade de líquido abdominal livre, sendo que apenas um mês e meio depois se voltou a ter uma imagem ecográfica normal, sem reatividade mesentérica e pâncreas com dimensões normais.

Dos gatos, os casos 1, 9, 13, 17, 23 e 24 (Anexo VIII - Tabela 22) realizaram ecografia de revisão três dias a seis semanas após a primeira, todos estes com manutenção das alterações ou agravamento da imagem ecográfica. Os casos 3, 14 e 25 (Anexo VIII - Tabela 22) realizaram uma, ou mais ecografias de revisão, seis a onze meses depois da primeira, por continuidade ou recaída dos sinais clínicos, com manutenção, ou mesmo agravamento, da imagem ecográfica alterada, compatível com pancreatite em todos eles. Os casos 6, 7, 10 e 12 (Anexo VIII - Tabela 22) realizaram uma, ou mais ecografias, entre 20 dias a cinco meses após a primeira, com imagem ecográfica normal, apesar do fPLI se manter alterado em dois deles (caso 7 e 12). O caso 15 realizou uma ecografia três meses e meio após a primeira e conservou imagem ecográfica normal, embora o PLI se mantivesse aumentado. Apesar das várias recaídas clínicas deste caso, uma imagem ecográfica alterada foi observada apenas um ano e sete meses após a primeira apresentação clínica.

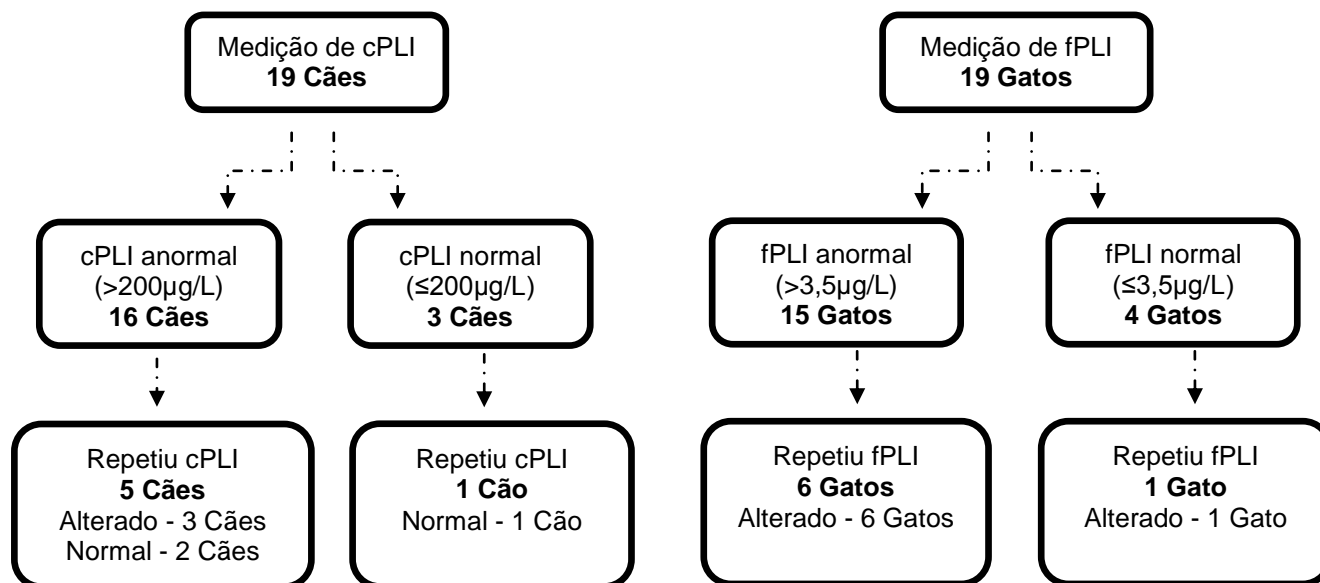
f. PLI

Como já referido, os valores de referência de PLI sérico no cão são $\leq 200 \mu\text{g/L}$ em animais sem inflamação pancreática, $\text{PLI} > 200 \mu\text{g/L}$ um valor sugestivo da presença de inflamação pancreática e $\text{PLI} > 400 \mu\text{g/L}$ consistente com o diagnóstico de pancreatite. A maioria das medições nos vários casos foi realizada através do teste SNAP, cujo valor de referência é de $200 \mu\text{g/L}$.

Dos 26 cães incluídos no estudo, o PLI sérico foi medido, através da realização de um SNAP ou do Spec cPLI®, pelo menos uma vez em 19 (73,1%). Em 16 destes obteve-se um resultado anormal (84,2%) ($\text{PLI} > 200 \mu\text{g/L}$) na primeira medição.

Nos gatos, o valor de $\text{PLI} \leq 3,5 \mu\text{g/L}$ é compatível com ausência de inflamação pancreática, $\text{PLI} > 3,5 \mu\text{g/L}$ é sugestivo de inflamação pancreática e $\text{PLI} \geq 5,4 \mu\text{g/L}$ tem diagnóstico compatível com pancreatite. Também nos gatos será usado como valor de referência o do teste SNAP, de $3,5 \mu\text{g/L}$. Do total dos 26 gatos a medição do PLI foi realizada a 19 (73,1%), 15 dos quais obtiveram um resultado anormal (79%), com PLI acima de $3,5 \mu\text{g/L}$ na primeira vez em que foi medido (Anexo VII – Tabela 20).

Gráficos 1 e 2: Distribuição de resultados obtidos através da medição do PLI em 19 cães e 19 gatos.



Dos 16 cães com resultado de PLI acima do valor de referência, foram sujeitos a diagnóstico histopatológico apenas quatro (25%) com confirmação do diagnóstico inflamatório em três (75%) (casos 1, 2 e 22 - Anexo VIII - Tabela 21). Dos três cães com PLI abaixo de $200 \mu\text{g/L}$, um deles teve diagnóstico histopatológico com confirmação de doença pancreática inflamatória (caso 6 – Tabela 21).

Dos 15 gatos com valor de PLI sugestivo de pancreatite realizou-se uma PAAF ou biópsia a três (20%), que acabou por confirmar o diagnóstico inflamatório em apenas um (caso 11 - Anexo VIII - Tabela 22). Dos restantes quatro com valor de PLI normal, foi também realizada PAAF ou biópsia a três, mas diagnosticada inflamação pancreática em apenas um deles (caso 6 - Anexo VIII - Tabela 22).

Realizou-se mais do que uma vez a medição do PLI em seis cães e em sete gatos, para seguimento clínico ou por recaída sintomática. Dos três cães em que o resultado permanecia alterado (casos 5, 7 e 14 - Anexo VIII - Tabela 21) apenas um foi acompanhado de ecografia com registo de alterações ecográficas (caso 14). Dos três cães com cPLI normal (casos 4, 6 e 9 - Anexo VIII - Tabela 21), dois realizaram ecografia concomitantemente (caso 6 e 9) e ambos apresentavam alterações.

Dos sete gatos que repetiram fPLI todos tiveram resultado alterado, sendo que seis foram acompanhados de uma ecografia abdominal simultânea (casos 3, 7, 9, 12, 14 e 20 - Anexo VIII - Tabela 22), quatro deles com alterações ecográficas (casos 3, 9, 14 e 20) e dois com imagem normal (caso 7 e 12).

g. Histopatologia

O diagnóstico anatomopatológico, por citologia e/ou biópsia pancreática, foi realizado ao total de 25 animais (12 cães e 13 gatos). As tabelas 21 e 22 (Anexo VIII) apresentam os resultados obtidos.

Em 9 dos 12 cães, foi obtido um diagnóstico sugestivo ou definitivo de inflamação pancreática e/ou peri-pancreática (casos 1, 2, 3, 6, 17, 20, 22, 23, 25 – Tabela 21). Dos restantes três, um teve diagnóstico sugestivo de fibrose pancreática moderada (caso 21), outro de hiperplasia nodular do pâncreas exócrino (caso 24 – Tabela 21) e um dos casos teve diagnóstico sugestivo de neoplasia epitelial, acompanhado de inflamação mista (caso 16 – Tabela 21).

Dos 13 gatos, foram encontradas alterações citológicas ou histopatológicas sugestivas de inflamação pancreática, e/ou peri-pancreática, em sete (casos 1, 6, 11, 16, 23, 24 e 26 – Tabela 22). Contudo, num destes casos (caso 1) foi posteriormente diagnosticado, por biópsia, um possível hemangiossarcoma aderente ao pâncreas. Quatro gatos tiveram alterações sugestivas de neoplasia (casos 2, 15, 17 e 18 - Tabela 22), três do tipo carcinomatoso e um com diagnóstico sugestivo de linfoma intestinal e pancreático. Contudo, neste último, foram seguidamente realizadas biópsias gastrointestinais, que excluíram o diagnóstico de linfoma intestinal e tiveram um diagnóstico de gastrite crónica por *Helicobacter spp.*.

Dos restantes dois gatos, um teve diagnóstico de amiloidose na porção endócrina do pâncreas, a acompanhar enterite linfoplasmocitária grave e lipidose hepática (caso 8 -

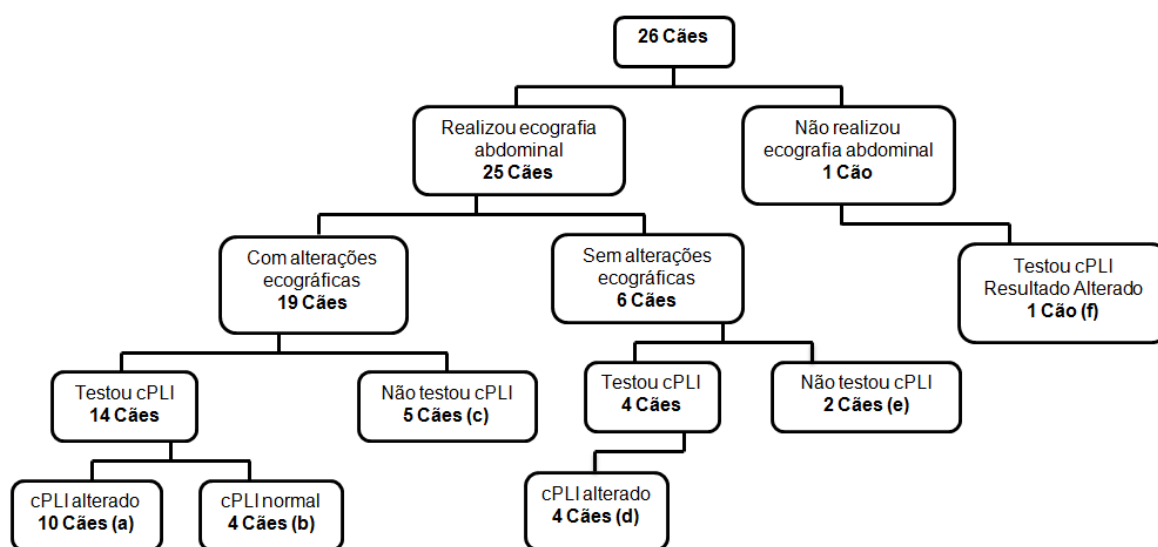
Tabela 22), e o diagnóstico do caso 25 ficou por definir, pelo facto de terem sido observadas, na citologia pancreática, muitas células linfóides de grande heterogeneidade mas não ter sido possível estabelecer o diagnóstico definitivo de linfoma.

h. Associação dos resultados obtidos por ecografia, PLI e histopatologia

Um dos critérios de inclusão de casos neste estudo foi a utilização de pelo menos dois meios de diagnóstico de pancreatite durante a evolução clínica, como a medição do PLI sérico, a realização de uma ecografia abdominal e/ou a realização de uma citologia ou biópsia pancreática.

Tal como previamente relatado, 25 animais de cada espécie realizaram uma ecografia abdominal e, em alguns dos casos, foi acompanhada da medição do PLI sérico.

Gráfico 3: Distribuição dos resultados ecográficos e do cPLI nos 26 cães aos quais foi realizada ecografia abdominal ou quantificado o PLI.



Nos 19 cães onde foram observadas alterações ecográficas o PLI foi testado simultaneamente em 14, encontrando-se alterado em dez e normal em quatro. O PLI não foi testado em cinco destes animais.

Aos dez cães com alterações ecográficas e PLI alterado (a), foi realizada uma citologia pancreática em apenas três casos (casos 1, 2 e 16) com diagnóstico sugestivo de peritonite aguda (séptica num dos casos) associada a inflamação pancreática aguda em dois deles (casos 1 e 2), mas no outro, sugestivo de processo neoplásico epitelial (caso 16), acompanhado de inflamação mista. Dos restantes quatro cães com alterações ecográficas, mas com PLI normal (b) (casos 6, 8, 9, 18), apenas num foi realizada PAAF pancreática (caso 6) com diagnóstico de inflamação purulenta a incidir sobre o tecido pancreático e/ou

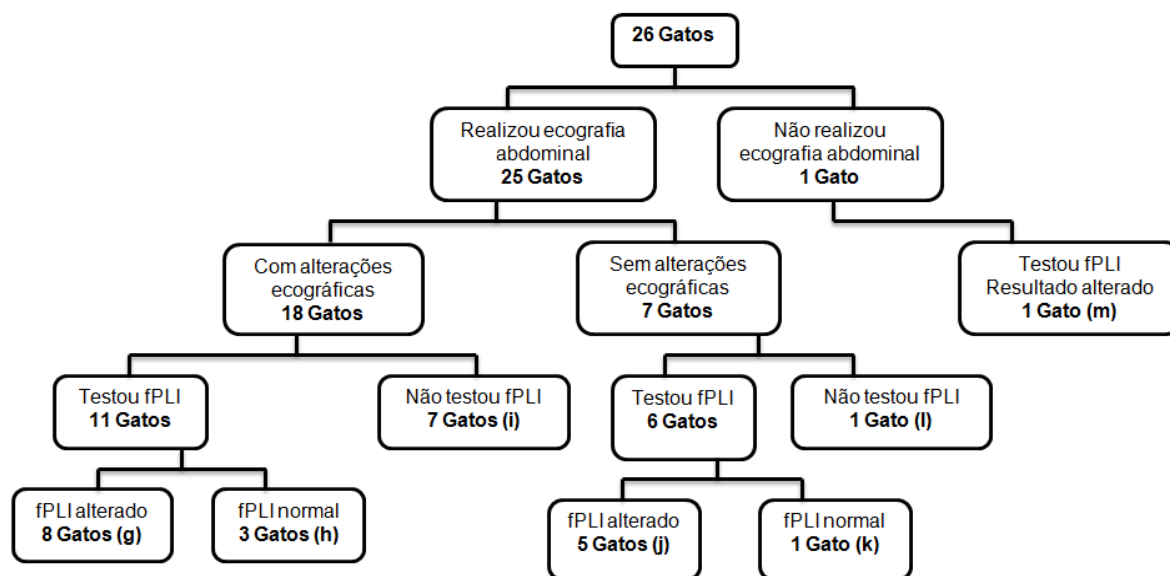
peri-pancreático. Contudo, a imagem ecográfica deste caso era compatível com um abscesso pancreático.

Aos cinco cães com alterações ecográficas e nos quais não foi testado o PLI (c), foi realizada uma PAAF e/ou biópsia em todos com confirmação do diagnóstico de inflamação pancreática e/ou peri-pancreática em quatro (casos 3, 17, 20 e 23) e de hiperplasia do pâncreas exócrino num deles (caso 24).

Dos seis cães que não apresentaram alterações ecográficas, só quatro testaram o PLI (casos 7, 10, 14, 19) e obtiveram resultado alterado. Destes quatro cães com ecografia normal mas cPLI anormal (d), nenhum realizou exame histopatológico que confirmasse, ou excluísse, o diagnóstico de pancreatite. Contudo, passado três dias, um destes casos (caso 14) já apresentava valores de cPLI $>400\mu\text{g/L}$ e alterações ecográficas pancreáticas relevantes.

Os restantes dois casos que não apresentaram alterações ecográficas nem testaram o cPLI (e), realizaram uma biópsia pancreática com diagnóstico de fibrose moderada a grave (casos 21 e 25), com marcada atrofia das células secretoras e sinais de PC fibrosa no caso 25. O único cão que não realizou ecografia (caso 22), devido ao curto intervalo entre o internamento e a morte, realizou um SNAP cPLI com valor alterado (f) e através da análise histopatológica *post-mortem* foi diagnosticada PA necrótico-hemorrágica.

Gráfico 4: Distribuição dos resultados ecográficos e do fPLI nos 26 gatos aos quais foi realizada ecografia abdominal ou quantificado o PLI.



Dos 25 gatos que realizaram ecografia, 18 apresentavam alterações ecográficas. Destes, onze testaram o fPLI, encontrando-se alterado em oito e normal em três. Dos oito gatos com alterações ecográficas e com valores de PLI superiores aos de referência (g), foi realizada uma PAAF ou biópsia em apenas um (caso 11), com diagnóstico sugestivo de processo

inflamatório pancreático purulento, aparentemente asséptico. Um destes oito gatos teve ainda, através de PAAF hepática, um diagnóstico sugestivo de colangiohepatite supurativa subaguda (caso 9), mas não foi realizada nenhuma PAAF pancreática.

Dos três casos com imagem ecográfica alterada mas PLI normal (h), apenas em dois (caso 1 e 25) foi realizada uma PAAF ou biópsia pancreática. Num deles (caso 1), através de PAAF pancreática e peri-pancreática, obteve-se diagnóstico sugestivo de inflamação crônica e granulomatosa do tecido adiposo envolvente do pâncreas, por libertação de enzimas pancreáticas. Contudo, através de biópsia teve posterior diagnóstico de hemangiossarcoma aderente ao pâncreas. No caso 25 a citologia não permitiu um diagnóstico definitivo, sendo que foram observadas muitas células linfóides de grande heterogeneidade mas com discreto aumento do número de células blásticas. As citologias pancreáticas deste caso podiam corresponder a linfoma, a um aspirado de linfonodo pancreático ou a infiltração linfóide. Dos sete gatos com alterações ecográficas que não testaram fPLI (i), seis realizaram PAAF e/ou biópsia pancreática. Destes, foi obtido um diagnóstico sugestivo de processo inflamatório pancreático e peri-pancreático foi obtido em três (casos 16, 24 e 26), sendo que nos restantes três o diagnóstico por PAAF foi sugestivo de processo neoplásico do tipo carcinomatoso em dois (casos 17 e 18) e de linfoma pancreático e intestinal no restante (caso 2).

Dos sete gatos sem alterações ecográficas, seis testaram o PLI e um não. Dos primeiros seis, cinco obtiveram resultado alterado e um normal. Dos cinco gatos com valores de fPLI acima do valor de referência (j), apenas um realizou biópsia pancreática (caso 15). Porém, um ano e nove meses após o aparecimento dos primeiros sintomas, altura esta em que alterações ecográficas já eram visíveis, tendo diagnóstico de adenocarcinoma pancreático. Neste caso permanece a dúvida quanto ao verdadeiro diagnóstico inicial. O gato sem alterações ecográficas e com fPLI normal (k) (caso 6) foi diagnosticado com PC com fibrose e atrofia grave do parênquima pancreático, acompanhada de ectasia vascular e fibrose intersticial crônica hepática grave e enterite crônica linfoplasmocítica moderada, refletindo uma triadite felina de evolução progressiva.

Por fim, no gato com ecografia normal que não testou o fPLI (l) (caso 23) foi observada hiperplasia nodular do pâncreas exócrino e PC fibrosa complicada por peri-pancreatite, possivelmente por evolução de necrose enzimática da gordura envolvente.

i. Doenças concomitantes ou medicação associada

Do total dos cães incluídos no estudo: treze apresentavam alterações gastrointestinais concomitantes (50%) (dos quais três com historial de indiscrição alimentar e três com corpos estranhos gastrointestinais), diagnosticadas por ecografia e/ou biópsia; onze (42,3%) apresentavam, simultaneamente, hepatopatia diagnosticada através das análises sanguíneas, ecografia abdominal e/ou citologia ou biópsia hepática; três casos (11,5%) apresentavam doença endócrina (um deles DM e dois hipotireoidismo); dois cães (7,7%) tinham epilepsia e encontravam-se a fazer tratamento com fenobarbital e um cão estava a ser tratado com doxorubicina, devido a um sarcoma histiocítico previamente retirado.

Dos gatos, nove apresentavam alterações gastrointestinais concomitantes (34,6%), onze hepatopatia (42,3%) e três DM (11,5%).

Quatro dos cães e cinco dos gatos apresentavam alterações gastrointestinais simultaneamente com hepatopatia, coexistentes com a afeção pancreática.

j. Tratamento aplicado

Através das fichas clínicas foi possível obter informação sobre o tratamento aplicado a 23 dos cães (88,5%) e a 24 gatos (92,3%). Os vários tratamentos aplicados durante o seguimento clínico estão resumidos no Anexo IX (Tabela 23).

Além da fluidoterapia, realizada na maioria dos cães (95,7%), os fármacos mais utilizados no tratamento dos animais desta espécie foram: antibióticos (87%), analgésicos (69,6%), antieméticos (60,9%), protetores gástricos (56,5%), antiácidos bloqueadores de H₂ (52,2%) e inibidores da bomba de prótons (34,8%).

Nos gatos, a aplicação de fluidoterapia foi feita apenas a 66,7% dos casos, justificado pelo maior número de animais desta espécie tratado em ambulatório, sendo que os medicamentos mais usados no seu tratamento foram: analgésicos (75%), antiácidos bloqueadores de H₂ (70,8%), antibióticos (66,7%), antieméticos (50%), protetores gástricos (29,2%) e inibidores da bomba de prótons (12,5%).

Foi colocada uma sonda alimentar, naso-gástrica ou esofágica em 4 cães (17,4%) e 7 gatos (29,2%).

Os corticosteróides foram também utilizados em 13% dos cães e em 29,2% dos gatos, enquanto os AINES, apesar de contra-indicados no tratamento de pancreatite, foram utilizados em três cães (13%) e de dois gatos (8,3%).

Protetores hepáticos foram associados em 5 cães (21,7%) e em 6 gatos (25%), pela presença de doença hepática concomitante.

k. Evolução clínica

Nove cães (34,6%) e sete gatos (26,9%) mostraram recidiva clínica após desaparecimento dos sintomas, sendo que em alguns destes tinha sido confirmada a recuperação clínica através de ecografia e/ou medição do PLI.

Nos cães, 45% das recaídas ocorreram no intervalo de uma semana a um mês após recuperação, 45% no espaço de dois meses e 10% passado sete meses. Já nos gatos, 14% das recaídas ocorreram num intervalo de tempo inferior a um mês, 29% entre seis a nove meses e 57% seis meses, ou mais, depois.

Quanto ao tipo de evolução clínica é conhecida em 22 dos cães (86,6%) e 24 dos gatos (92,3%). Esta foi favorável em 14 cães (63,6%) e 11 gatos (45,8%) tendo recuperado clinicamente, e foi desfavorável em 8 cães (36,4%) e 13 gatos (54,2%), resultando em morte ou eutanásia (Anexo IX – Tabela 24).

E. DISCUSSÃO

a. Limitações do estudo

Uma das maiores limitações deste estudo foi o facto de ser retrospectivo, tornando-o dependente da recolha de dados clínicos e de informação médica maioritariamente obtida por Médicos Veterinários em ambiente clínico e, muitas vezes, não inscrita nos registos médicos dos animais. Este facto diminuiu o número de animais incluídos no estudo e, por vezes, levou à exclusão de dados clínicos possivelmente relevantes. Assim, torna-se ocasionalmente inconsistente o seguimento clínico de alguns dos casos, sendo que o reduzido tamanho da amostra leva também à necessidade de proceder à interpretação cautelosa dos resultados.

Outra importante limitação foi a inclusão de alguns casos de animais com suspeita de pancreatite, mas que acabaram por ter diagnóstico citológico ou histopatológico sugestivo ou confirmativo de neoplasia, interferindo com os resultados da real população com inflamação pancreática.

Outra das grandes limitações foi a ausência da realização de ecografia abdominal e medição do PLI, juntamente com um diagnóstico histopatológico de todos os casos incluídos, estando a abordagem de cada caso dependente da interpretação clínica que o médico veterinário possa ter feito. Acrescenta-se ainda o facto da execução dos exames de diagnóstico estar dependente das capacidades económicas dos proprietários, condicionando frequentemente a realização simultânea destes.

Uma vez que os casos foram recolhidos de diferentes hospitais, não só tiveram diferentes abordagens clínicas, como também a ecografia abdominal foi realizada por diferentes operadores e com diferentes ecógrafos devendo, também por esta razão, a interpretação dos resultados ser cuidadosa, tendo em conta a ambiguidade relacionada com estes fatores. Alguns dos casos incluídos foram selecionados por terem um diagnóstico histopatológico ou pelo facto de realizados mais do que um meio de diagnóstico por continuidade dos sintomas clínicos ou recaídas podendo, com este facto, terem sido selecionados casos de maior gravidade, influenciando as taxas de morbilidade e mortalidade. Apesar das limitações inerentes ao estudo, de uma forma geral os resultados obtidos foram semelhantes aos publicados sobre animais com pancreatite (Hess et al., 1998; Ferreri et al., 2003; Watson et al. 2007; Steiner et al., 2008a; Stockhaus et al., 2013; Bostrom et al., 2013).

b. Discussão de resultados

Apesar de alguns jovens, a maioria dos animais incluídos neste estudo eram adultos ou geriátricos, sendo de esperar que, tanto cães como gatos de idade média a avançada, tendam a desenvolver mais frequentemente pancreatite (Charles, 2007; Armstrong & Williams, 2012; Xenoulis, 2015).

Quanto ao sexo, prevaleceu o sexo masculino em ambas as espécies, contrariamente ao que está descrito em alguns estudos de cães (Hess et al., 1998; Watson et al., 2007). Porém, o facto de muitos dos animais se encontrarem esterilizados pode influenciar os resultados (Lem et al., 2008).

Apesar de apenas 61,5% dos cães ser de raça pura, as raças mais representadas foram o Cocker Spaniel e o Yorkshire Terrier, ambas descritas como predispostas a esta doença. Além destas, apesar de em menor número, também se encontraram presentes na amostra outras raças igualmente apontadas como predispostas como Schnauzer miniatura, Boxer e Shar-pei (Steiner, 2010; Watson et al. 2007).

Os sinais clínicos observados com maior frequência foram vômito, anorexia e prostração, concordando com o descrito nos estudos de Hess et al., (1998) e Steiner et al., (2008a) para os cães, e Ferreri et al., (2003) e Forman et al., (2004) para os gatos. Assim, animais que revelem estas manifestações clínicas devem ser criteriosamente avaliados, investigando a possível existência de enfermidade pancreática. Além destes, a manifestação de dor abdominal foi observada em 54% dos cães e 31% dos gatos, indo igualmente ao encontro do que está reportado (Hess et al., 1998; Weatherton & Streeter, 2009; Kimmel et al., 2001), apesar de analgésicos terem sido associados ao tratamento da maioria dos animais. Achados clínicos compatíveis com complicações sistémicas tais como hipotensão, hipo ou hipertermia, icterícia, entre outros, foram também observados em alguns animais, semelhantemente ao que está reportado nos estudos acima referidos.

Relativamente às análises, animais com pancreatite podem apresentar diversos tipos de alteração hematológica, tendo sido as mais frequentemente observadas, tanto nos cães como nos gatos, neutrofilia e leucocitose, seguidas de trombocitopénia, linfopénia e anemia, indo ao encontro do que está citado nos estudos de Hess et al., (1998) e Bostrom et al., (2013) em cães e Ferreri et al., (2003) e Stockhaus et al., (2013) em gatos. Estes achados podem refletir o carácter sistémico e grave da doença, geralmente associados ao desenvolvimento de CID. A variação das análises bioquímicas também está de acordo com a literatura, sendo o aumento das enzimas hepáticas e azotémia as alterações mais frequentemente reportadas (Bostrom et al. 2013; Williams, 2005; Armstrong & Williams, 2012). A azotémia observada pode ser resultante da desidratação ou pode refletir insuficiência renal aguda secundária à hipovolémia (Williams, 2005; Steiner, 2010; Bostrom et al., 2013; Xenoulis, 2015).

Hiperglicemia foi detectada em dois cães e em quatro gatos, podendo estar relacionado com o stresse ou por DM concomitante (Bazelle & Watson, 2014), sendo que esta última é um possível fator de risco de inflamação pancreática (Forcada et al. 2008; Bostrom et al., 2013; Mansfield, 2012) e foi diagnosticada num dos cães e num dos gatos com hiperglicemia. Apesar da hipoglicemia e hipercolesterolemia também serem achados comuns (Xenoulis & Steiner, 2008; Steiner, 2010; Bostrom et al., 2013) neste estudo foram raramente registrados. Segundo Kimmel et al., (2001) e de Mansfield (2012), hipocalcemia pode ocorrer mais frequentemente nos gatos associada à hipoalbuminemia, ou pela deposição de sais de cálcio na gordura peri-pancreática secundária à pancreatite, tendo sido raramente observada, e acompanhada de hipoalbuminemia apenas num gato. Este achado pode estar associado a um pior prognóstico (Xenoulis & Steiner, 2008; Mansfield, 2012), mas apenas um dos cães com esta alteração eletrolítica morreu. Hipocalcemia presente em um cão e em quatro gatos pode ter estado associada à anorexia prolongada ou ao vômito presente na maioria (Watson, 2004; Ferreri et al., 2003). Um aumento de potássio foi documentado apenas num cão e num gato, tendo no estudo de Stockhaus et al., (2013) sido relacionado com aumento da mortalidade em gatos. Hipoclorémia e hiponatrêmia estavam presentes em simultâneo em três gatos, mas em apenas um cão, podendo estar relacionado com o vômito (Watson, 2004; Hess et al., 1998) apresentado por três destes animais.

Nos casos em que foi realizada uma radiografia, principalmente com o objetivo de avaliação geral da cavidade abdominal e de excluir diagnósticos diferenciais de abdômen agudo, foram demonstradas alterações radiográficas sugestivas de doença pancreática numa alta percentagem de animais, principalmente em cães (92,3%), comparado com o observado no estudo de Hess et al., (1998) (24%). Apesar de por si só a radiografia não ser considerada um meio de diagnóstico de pancreatite, sinais como a perda de detalhe no abdômen cranial levaram à suspeita da presença desta doença e à utilização de meios complementares que conduziram ao seu diagnóstico (Van den Bossche et al., 2010).

Relativamente à ecografia abdominal, um diagnóstico ecográfico consistente com pancreatite foi reportado em grande parte dos animais (72-76%) e as alterações mais frequentemente observadas foram ao encontro das mais comumente reportadas nos vários estudos, prevalecendo a diminuição da ecogenicidade do parênquima pancreático e aumento do tamanho do órgão, circundado por mesentério reativo hiperecogénico (Hess et al., 1998; Kemmel et al., 2001; Saunders et al., 2002; Ferreri et al., 2003; Forman et al., 2004; Xenoulis et al., 2008; Pennick et al., 2013; Williams, Panciera, Larson & Were, 2013; Oppliger et al., 2014).

Apesar de periodicamente reportada em cães (Hess et al., 1998; Haworth et al., 2014) e em gatos (Kimmel et al., 2001; Ferreri et al., 2003; Oppliger et al., 2014), efusão peritoneal foi observado em apenas três e dois, respetivamente. Lesões capsulares no parênquima pancreático, como abscessos ou pseudoquistos, são consideradas sequelas relativamente

frequentes de pancreatite (Ruaux, 2003; Watson, 2004; Williams, 2005; Morandi, 2009; Armstrong & Williams, 2012; Oppliger et al., 2014) e foram observadas ecograficamente em cinco cães e três gatos.

Os processos patológicos pancreáticos estão em constante evolução, tendo sido observado que, em alguns casos, a imagem ecográfica piorou bastante num intervalo de tempo de apenas três dias. Assim, é de sublinhar a importância da realização de ecografias seriadas de seguimento clínico, uma vez que alterações ecográficas têm tendência a aumentar ao longo da evolução patológica (Hetch & Henry, 2007).

A alta ocorrência de alterações ecográficas hepáticas, principalmente nos gatos (50%), associada ao aumento das enzimas hepáticas ALT, FAS e/ou GGT e/ou ao diagnóstico histopatológico nalguns casos, concordou com a alta ocorrência simultânea de situações patológicas a afetar o pâncreas e o fígado, principalmente nesta espécie (Saunders et al., 2002; Nyland et al., 2004; Ferreri et al., 2003; Xenoulis & Steiner, 2009; Williams et al., 2013). Estavam ainda muitas vezes associadas a doença inflamatória do intestino delgado, comumente denominada de “triadite” (Bazelle & Watson, 2014).

Nos cães, cerca de 50% apresentavam alterações ecográficas gastrointestinais, em três dos casos associados à presença de um corpo estranho GI. Foi mencionado que a presença de corpos estranhos pode ser responsável por causar refluxo duodenal, originando inflamação pancreática (Haworth et al., 2014) com aumento do cPLI, mas está ainda por determinar a verdadeira importância clínica desta afirmação (Xenoulis, 2015). Também três dos casos tinham historial de indiscrição alimentar, de alimentos ricos em gordura (como chantilly ou manteiga), estando provavelmente associados (Watson et al., 2007).

O meio de diagnóstico serológico atualmente aceite como tendo a maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico de pancreatite é a medição do PLI sérico, tanto em cães (McCord et al., 2012; Seiner et al., 2008a; Mansfield et al., 2012; Neilson-Carley et al., 2011; Haworth et al., 2014) como em gatos (Forman et al., 2009; IDEXX, 2011b; Oppliger et al., 2013; Xenoulis, 2015). Apesar da reduzida população de animais aos quais foi medido o PLI neste estudo, acompanhado de um diagnóstico histopatológico simultâneo, foram observados tanto falsos positivos como falsos negativos, suportando que este não deve ser utilizado isoladamente no diagnóstico final desta doença (Xenoulis, 2015).

Assim, o uso de ecografia associado à medição do PLI aumentou a eficácia no diagnóstico de pancreatite (Xenoulis, 2015), tendo sido observado que alguns casos apresentavam imagem ecográfica normal mas PLI com valor aumentado e, noutros casos, imagem ecográfica alterada mas PLI normal. Sabe-se que as alterações ecográficas tendem a aumentar consoante o grau de severidade da doença, sendo a ecografia especialmente mais sensível em casos de maior gravidade (Steiner et al., 2008a; Watson et al., 2010).

Estes achados podem ser respetivamente, justificados pela existência de algum grau de inflamação pancreática, que permitiu um resultado alterado na medição do PLI. Porém, o

grau de inflamação não era suficientemente exuberante para criar alterações ecográficas, tratando-se de casos leves ou crónicos (Mansfield, Watson & Jones, 2011; Bostrom et al. 2013; Bazelle & Watson, 2014). A discrepância nos casos com imagem ecográfica alterada mas PLI normal, pode ser justificada pelo elevado grau de fibrose e atrofia presente, correspondendo a lesões pouco prováveis de induzir aumentos no PLI, mas possivelmente detetadas ecograficamente (Bazelle & Watson, 2014; Oppliger et al., 2014). Também os abscessos pancreáticos ou massas resultantes de pancreatite podem não ser detetadas através da medição do PLI (Choi et al., 2013).

Neste estudo, hiperplasia do pâncreas exócrino foi histologicamente diagnosticada num cão e em dois gatos com imagem ecográfica alterada em dois deles, sendo que Webb & Trott (2008) reportaram que seis dos 20 animais aos quais foi realizada biópsia por laparoscopia, demonstraram pâncreas histopatologicamente normal ou com hiperplasia nodular, apesar da presença de alterações ecográficas consistentes com pancreatite. Segundo Charles (2007) esta afeção não tem significado clínico sendo, porém, importante diferenciá-la das restantes afeções do pâncreas exócrino e endócrino. No estudo de Newman, Steiner, Woosley, Barton e Williams (2005) foram encontrados nódulos hiperplásicos em 80,2% dos cães, demonstrando a sua alta frequência, com uma correlação positiva com a idade dos animais e geralmente acompanhados de fibrose, atrofia e/ou inflamação linfocítica. Neste estudo todos os animais com hiperplasia nodular tinham mais de dez anos, estando acompanhada de PC num dos casos, e de necrose e infiltrado neutrofílico noutro.

Apesar de um diagnóstico citológico ou histopatológico ter sido realizado em apenas metade dos animais deste estudo, foi possível observar a sua importância na confirmação do diagnóstico de inflamação, na distinção do tipo de pancreatite presente, na diferenciação de inflamação séptica da asséptica, da doença inflamatória versus neoplasia e ainda, na obtenção de um diagnóstico definitivo, nalguns dos casos.

O tratamento aplicado variou consoante a gravidade da doença, apesar desta ser muitas vezes difícil de estagiar clinicamente. Na maioria dos casos foi aplicado um tratamento sintomático. A fluidoterapia agressiva foi de grande importância (Steiner, 2010; Xenoulis, 2008; Mansfield, 2012), tendo sido mais frequentemente aplicada nos cães que nos gatos, devido ao maior número de felinos tratado em ambulatório, e pelo facto dos sintomas se apresentarem com maior cronicidade e com menor gravidade que nos cães em alguns dos casos. Apesar das opiniões contraditórias sobre a utilização de antibióticos no tratamento de pancreatite em animais de companhia (Steiner, 2008; Van den Bossche et al., 2010; Bazelle & Watson, 2014), estes foram utilizados no tratamento de um grande número de casos, embora em alguns tenham sido usados também no tratamento de enfermidades coexistentes, ou pelo facto dos animais terem sido sujeitos a procedimentos invasivos. O diagnóstico de pancreatite séptica foi confirmado em apenas um cão.

Analgesia, antieméticos e antiácidos foram usados em grande parte dos animais pelo desconforto abdominal, vômito e em pacientes em que a viabilidade da mucosa gástrica estava comprometida, respetivamente (Armstrong & Williams, 2012; Steiner, 2010). O manejo nutricional foi maioritariamente adaptado a cada caso.

Muitos dos animais tiveram recaídas clínicas algum tempo após recuperação, demonstrando o carater crónico muitas vezes associado a esta doença (Bazelle & Watson, 2014; Xenoulis, 2015). A taxa de mortalidade nos cães foi de 36,4%, estando dentro do intervalo relatado entre os vários autores para esta espécie (23-42%) (Hess et al., 1998; Ruaux & Atwell, 1998; Mansfield & Jones, 2000a; Mansfield et al, 2003; Charles, 2007). Nos gatos a mortalidade foi de 54,2%, sendo ligeiramente superior à reportada no estudo de Kimmel et al., (2001) em gatos com PA (41%).

IV. CONCLUSÃO

O diagnóstico definitivo de pancreatite permanece um desafio em Medicina Veterinária. As várias apresentações clínicas, etiologias associadas e graus de severidade tornam-na uma doença imprevisível e difícil de reconhecer, aliado ao facto de não existir um meio de diagnóstico definitivo, sensível e específico, que permita conduzir a um diagnóstico seguro e precoce desta doença.

A sua elevada importância clínica, tanto no cão como no gato, tem levado a um grande esforço no desenvolvimento de meios de diagnóstico fiáveis, de uma classificação universal, de um tratamento ideal e à investigação de indicadores de prognóstico. Porém, na maioria dos casos, o diagnóstico de pancreatite permanece um diagnóstico de exclusão, classificada clinicamente como aguda ou crónica consoante a severidade dos sintomas, e tratada sintomatologicamente.

A ecografia tem mostrado ter um papel muito importante, não só na exclusão de diagnósticos diferenciais, mas também no diagnóstico de doença inflamatória pancreática. Com as melhorias tecnológicas atuais a resolução da imagem ecográfica melhorou bastante, tal como a perícia na avaliação ecográfica do pâncreas. Apesar da sua sensibilidade e especificidade variarem consoante os estudos e do grau de severidade da inflamação pancreática, tem-se revelado um meio de diagnóstico eficaz, não invasivo e rápido, principalmente nos casos mais severos e com alterações mais exuberantes. É de salientar também, a importância da realização de exames ecográficos sequenciados durante a evolução clínica e de seguimento após recuperação, uma vez que os processos patológicos pancreáticos estão em constante evolução e, apesar de não ser observada uma imagem pancreática ecográfica alterada num dia, não significa que no dia seguinte esta se mantenha.

O mais recente teste de medição do PLI tem-se provado, em vários estudos, o meio de diagnóstico serológico mais sensível e específico no diagnóstico de pancreatite, tanto em cães como em gatos. A realização de um SNAP cPL® ou fPL®, aquando a suspeita de inflamação pancreática, pode ser uma grande ajuda no diagnóstico, ou na exclusão, de pancreatite. Um resultado positivo deve ser idealmente acompanhado pela quantificação do PLI pelo Spec cPL® ou fPL®, de forma a confirmar o diagnóstico e monitorizar a evolução da doença.

Falsos positivos e negativos podem ocorrer, tanto por ecografia como pela medição do PLI, sendo que é importante reconhecer que nenhum destes meios de diagnóstico é 100% sensível, nem específico. Sabe-se, ainda, que o uso de ecografia associada à medição do PLI aumenta bastante a sensibilidade do diagnóstico de pancreatite, uma vez que, por vezes, a inflamação pancreática não é suficientemente exuberante para ser detetada por ecografia, como por exemplo em casos leves ou crónicos, mas é suficiente para ser

detetada pela medição do PLI; e que a presença de atrofia e fibrose do parênquima, ou a de abscessos pancreáticos não permitem, pontualmente, a deteção de PLI sérico, mas a imagem ecográfica aparece alterada.

Estes dois meios de diagnóstico devem ser, idealmente, acompanhados por um exame histopatológico, pois ambos podem aparecer ocasionalmente alterados noutras doenças, e a única forma de as distinguir é através de citologia ou histopatologia.

O diagnóstico histopatológico, por biópsia pancreática é o único meio definitivo no diagnóstico de pancreatite, mas nem sempre é possível de realizar, pelo facto de por vezes o estado hemodinâmico e metabólico de alguns animais não permitir uma anestesia geral, de ser invasivo, caro e com resultados demorados.

Apesar de ainda pouco implementada, e da escassa informação sobre o assunto, a realização de uma PAAF pancreática tem-se tornado uma técnica moderadamente recorrente, pelo reconhecimento de ser relativamente segura e de não ter complicações tipicamente associadas, podendo ser bastante útil quando juntamente com uma ecografia e com a medição do PLI, como meio de diagnóstico e manejo da afeção pancreática.

Assim, na prática clínica, a combinação do historial clínico, a medição do PLI sérico e a ecografia abdominal, juntamente, quando possível ou indicado, com citologia ou histopatologia pancreática, é considerado o meio de diagnóstico, ou de exclusão, de pancreatite mais prático e de confiança, comparativamente com os restantes.

É também importante no futuro, a investigação mais aprofundada de alguns marcadores de severidade, como a dosagem da elastase pancreática e do TAP, uma vez que os estudos existentes são limitados.

O tratamento continua a ser principalmente sintomático, baseado na apresentação clínica individual, severidade da doença, complicações associadas e ao estado metabólico do animal, havendo também algum desacordo entre os vários autores.

É ainda de salientar, a importância da pesquisa de outras enfermidades frequentemente associadas à pancreatite, como colangite/colangiohepatite, IBD, lipidose hepática, DM, IPE e enterite, sendo o tratamento destas muito importante, associado ao tratamento da primeira.

É essencial que o índice de suspeita de pancreatite seja cada vez maior, permitindo um diagnóstico e instituição de terapêutica atempados, aumentando ainda mais a sensibilidade para que os médicos veterinários se mantenham atualizados em relação aos avanços da ciência e da tecnologia, facultando as melhores opções aos seus clientes.

BIBLIOGRAFIA

- Armstrong, P. J., Williams, D. A. (2012). Pancreatitis in cats. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 140-147.
- Bazelle, J., Watson, P. (2014). Pancreatitis in cats: Is it acute, is it chronic, is it significant?. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 16, 395-406.
- Bailey, S., Benigni, L., Eastwood, J., Garden, O. A. McMahon, L., Smith, K., Steiner, J. M., Suchodolski, J. S., Allenspach, K. (2010). Comparisons between cats with normal and increased fPLI concentrations in cats diagnosed with inflammatory bowel disease. *Journal of Small Animal Practice*, 51, 484-489.
- Beall, M. J., Cahill, R., Pigeon, K., Hanscom, J., Huth, S. P. (2011). Performance validation and method comparison of an in-clinic enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of canine pancreatic lipase. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23(1), 115-119.
- Bishop, M. A., Xenoulis, P. G., Levinski, M. D., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M. (2010). Identification of variants of the *SPINK1* gene and their association with pancreatitis in Miniature Schnauzers. *J Am Vet Res*, 71, 527-533.
- Bostrom, B. M., Xenoulis, P. G., Newman, S. J., Pool, R.R., Fosgate, G. T., Steiner, J. M. (2013). Chronic pancreatitis in dogs: a retrospective study of clinical, clinicopathologic, and histopathologic findings of 61 cases. *The Veterinary Journal*, 195, 73-79.
- Cáceres, A.V., Zwingenberger, A.L., Hardam, E., Lucena, J.M. & Schwarz, T. (2006). Helical computed tomographic angiography of the normal canine pancreas. *Vet Radiol Ultrasound*, 47(3), 270-8.
- Cáceres, A. V. (2011). *Pancreas*. In Schwarz, T. & Saunders, J., *Veterinary Computed Tomography*. (pp 315-325). Southern Gate, Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd
- Charles, J. (2007). *Pancreas*. In M. G. Maxie, Jubb, Kennedy and Palmer's *Pathology of Domestic Animals* (5^a ed.). Edinburgh: Saunders Elsevier.
- Chartier, M.A., Hill, S. L., Sunico, S., Suchodolski, J. S., Robertson, J. E., Steiner, J. M. (2014). Pancreas-specific lipase concentrations and amylase and lipase activities in the peritoneal fluid of dogs with suspected pancreatitis. *The Veterinary Journal*, 201, 385-389
- Choi, M., Lee, N., Keh, S., Kim, H., Choi, M. (2013). Comparing ultrasonographic findings and canine pancreatic-specific lipase (cPL) assay for pancreatic abscess in 4 dogs. In *Proceedings of EVDI Annual Scientific Meeting, Cascais, Portugal, 27 August – 1 September 2013* (pp 88).
- Clare-Salzler, M. J., Crawford, J. M. & Kumar, V. (2003). *The pancreas*. In *Robbins Basic Pathology*. (7^a ed.). Philadelphia, Pennsylvania: Sauders.
- Cordner, A.P., Armstrong, P.J., Newman, S.J., Novo, R., Sharkey, L.C. & Jessen Emeritus, C. (2010). Effect of pancreatic tissue sampling on serum pancreatic enzyme levels in clinically healthy dogs. *J Vet Diagn Invest*, 22(5), 702-7.
- Cray, C., Zaias, J. & Atلمان, N.H. (2009). Acute phase response in animals: a review. *Comparative Medicine*, 59, 517-526.
- Cullen, J. M. (2007). *Liver, biliary system and exocrine pancreas*. In *Pathologic of veterinary disease*. (4^a ed.). St. Louis, Missouri: Mosby Elsevier

Culp, W. T. N., Drobatz, K. J., Glassman, M. M., Baez, J. L. & Aroson, L. R. (2008). Feline visceral hemangiosarcoma, *J Vet Intern Med*, 22, 148-152.

De Cock, H.E.V., Forman, M.A., Farver, T.B. & Marks, S.L. (2007). Prevalence and histopathologic characteristics of pancreatitis in cats. *Veterinary Pathology*, 44, 39-49.

Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Topics in Companion Animal Medicine*, 26 (2), 86-97.

Elliot, D. A. (2005). Acute Pancreatitis: Prevention and treatment. In *Proceeding of the NAVC North American Veterinary Conference, 8-12 January, 2005*, Orlando, Florida.

Ferreri, J.A., Hardam, E., Kimmel, S.E., Saunders, H.M., Van Winkle, T.J., Drobatz, K.J. & Washabau, R.J. (2003). Clinical differentiation of acute necrotizing from chronic nonsuppurative pancreatitis in cats: 63 cases (1996-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 223, 469-474.

Forcada, Y., German, A.J., Noble, P.J.M., Steiner, J.M., Suchodolski, J.S., Graham, P. & Blackwood, L. (2008). Determination of serum fPLI concentrations in cats with diabetes mellitus. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 10, 480-487.

Forman, M.A., Marks, S.L., De Cock, H.E.V., Hergesell, E.J., Wisner, E.R., Baker, T.W., Kass, P.H., Steiner, J.M. & Williams, D.A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 18, 807-815.

Forman, M. A., Shiroma, J., Armstrong, P. J., Robertson, J. E., Buch, J. (2009). Evaluation of feline pancreas-specific lipase (Spec fPL) for the diagnosis of feline pancreatitis. [ACVIM Abstract 165]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(3), 733–734.

Fox, S. I. (2004). *The Digestive System*. In *Fox Human Physiology*. (8^a Ed.). McGraw Hill

Frame, M. (2006). *Gastro-intestinal tract including pancreas*. In *Diagnostic Ultrasound in Small Animal practice*. Garsington Road, Oxford: Blackwell Science Ltd

Furuzawa, Y., Ohmori, Y., Watanabe, T. (1996). Anatomical Localization of Sympathetic Postganglionic and Sensory Neurons Innervating the Pancreas of the Cat. *J. Vet. Med. Sci*, 58(3), 243-248.

Gerhardt A., Steiner J.M., Williams D.A., Kramer S., Fuchs C., Janthur M., Hewicker-Trautwein M., Nolte, I. (2001). Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 15, 329-333.

Guija de Arespachaga, A., Hittmair, K.M. & Schwendenwein, I.(2006). Comparison of lipase activity in peritoneal fluid of dogs with different pathologies--a complementary diagnostic tool in acute pancreatitis? *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, 53(3), 119-22.

Guyton, A.C. & Hall, J.E. (2006). *Textbook of medical physiology*. (11th ed.). Pennsylvania: Elsevier Saunders.

Haworth, M. D., Hosgood, G., Swindells, K. L. & Mansfield, C. S. (2014). Diagnostic accuracy of the SNAP and Spec canine pancreatic lipase tests for pancreatitis in dogs presenting with clinical signs of acute abdominal disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 24(2), 135–143.

- Hecht, S. & Henry, G. (2007). Sonography evaluation of the normal and abnormal pancreas. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 22, 115-121.
- Hetch, S., Penninck, D. G., Mahony, O. M., King, R. & Rand, W. M. (2006). Relationship of pancreatic duct to age and clinical findings in cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 47(3), 287–294.
- Hess, R. S., Sauders, H. M., Van Winkle, T. J., Shofer, F. S., & Washabau, R. J. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases. *J Am Vet Med Assoc*, 213, 665-668.
- Herd, H.T. (2007). *Gastrointestinal Physiology and Metabolism*. In Cunningham, J.G. & Klein, B.G. *Textbook of Veterinary Physiology*. (4^a ed.). Saunders Elsevier.
- Hill, R.C. & Van Winkle, T.J. (1993). Acute necrotizing pancreatitis and acute suppurative pancreatitis in the cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7, 25-33.
- Hyttel, P. (2010). *Development of the gastro-pulmonary system*. In Hyttel, P., Sinowart, F., Vejsted, M. & Betteridge, K. *Essentials of Domestic Animal Embryology*. Saunders Elsevier.
- Holm, J.L., Rozanski, E. A., Freeman, L.M. & Webster, C.R.L. (2004). C-reactive protein concentrations in canine acute pancreatitis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 14, 183–186.
- Hruban, R. H, & Wilentz, R. E. (2005). *The Pancreas*. In Robbins and Cotran *Pathologic basis of disease*. (7^a ed.). Philadelphia, Pennsylvania: Saunders Elsevier.
- Hruban, R. H. & Iacobuzio-Donahue, C. (2010). *The pancreas*. In *Pathologic basis of disease*. (8^a ed.). Philadelphia: Saunders Elsevier.
- IDEXX, (2006). Spec cPL™ Test Case Acute Pancreatitis. Test [versão electrónica]. Test [versão electrónica]. IDEXX Laboratories, Inc. Acedido em 09 Maio 2014, disponível em: <http://www.2ndchance.info/diabetesdog-cPLtest.pdf>
- IDEXX (2009). New research presented at the ACVIM Forum/CVMA Convention confirms the Spec cPL® Test and the Spec fPL® Test are accurate screening tests for canine and feline pancreatitis [versão electrónica] Press releases. IDEXX Laboratories, Inc. Acedido em 09 Out. 2014, disponível em: https://www.idexx.com/pdf/en_us/smallanimal/reference-laboratories/testmenu/cpl-fpl-research-update.pdf
- IDEXX, (2010). Proven Greater Sensitivity for Canine Pancreatitis. Test [versão electrónica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc. Acedido em 09 Maio 2014, disponível em: http://www.idexx.de/pdf/de_de/smallanimal/snap/cpl/snap-cpl-cgs-study-overview.pdf
- IDEXX (2011a). IDEXX Laboratories Introduces the SNAP® fPL Test [versão electrónica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc. Acedido em 09 Maio 2014, disponível em: http://www.idexx.es/pdf/es_es/smallanimal/snap/fpl/idexx-introduces-snap-fpl.pdf
- IDEXX, (2011b). IDEXX SNAP® fPL™ Test— Reference Laboratory Accuracy Pet-side [versão electrónica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc. Acedido em 05 Nov 2014, disponível em: http://www.idexx.com.tw/pdf/zh_tw/smallanimal/snap/fpl/snap-fpl-test-white-paper.pdf

IDEXX (2011c). Treatment recommendations for feline pancreatitis. Test [versão eletrônica]. Press releases. IDEXX Laboratories, Inc. Acedido em 25 Fev. 2014, disponível em : <https://www.idexx.com/files/small-animal-health/products-and-services/reference-laboratories/spec-fpl-treatment-for-feline-pancreatitis.pdf>

James, F.E., Mansfield, C.S., Steiner, J.M., Williams, D.A. & Robertson, I.D. (2009). Pancreatic response in healthy dogs fed diets of various fat compositions. *Am J Vet Res*, 70(5), 614-8.

Jensen, K. B. & Chan, D. L. (2014). Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *J Vet Emerg Crit Care*, 00, 1–11

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. (2005). *Basic histology*. (11^a ed.). United States of America: The McGraw-Hill Companies, Inc.

Katharani, A., Steiner, J. M., Suchodolski, J., Eastwood, J., Syme, H., Gardeny, O. A. & Allenspach, K. (2009). Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *Journal of Small Animal Practice*, 50, 126–132.

Kealy, J.K., McAllister, H., Graham, J.P. (2011). *Diagnostic Radiology and Ultrasonography of the Dog and Cat*. (5^a ed.). St. Louis, Missouri: Saunders

Kimmel, S.E., Washabau, R.J. & Drobatz, K.J. (2001). Incidence and prognostic value of low plasma ionized calcium concentration in cats with acute pancreatitis: 46 cases (1996-1998). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 219, 1105-1109.

Klimstra, D. S., Hruban, R. H. & Pitman, M. B (2007). *Pancreas*. In *Histology for pathologists*. Stacey E. Mills. (3^a ed.). (723-763). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

König, H.E., Sautet, J. & Liebich, H.-G. (2005). *Aparato digestivo: Glândulas accesorias del aparato digestivo*. In *Anatomia de los Animales Domésticos* (2^a ed.). Buenos Aires: Panamericana.

Langman, J. & Sadler, T. W. (2003). *Digestive system, In Langman's Medical Embryology*. (9^a ed.). Lippincott Williams and Wilkins.

Lem, K. Y., Fosgate, G. T., Norby, B., Steiner, J. M. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 233, 1425-1431.

Mansfield, C. S. (2011). *New Directions in Diagnosis and Treatment of Canine Acute Pancreatitis*. Ph.D. Thesis. Perth, Western Australia: School of Veterinary and Biomedical Sciences, Murdoch University.

Mansfield, C. S. (2012). Acute pancreatitis in Dogs: Advances in Understanding, Diagnostics, and Treatment. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 122-132.

Mansfield, C.S., Watson, P.D. & Jones, B.R. (2011). Specificity and sensitivity of serum canine pancreatic elastase-1 concentration in the diagnosis of pancreatitis. *J Vet Diagn Invest*, 23(4), 691-7.

Mansfield, C. S., Anderson, G. A. & O'Hara, A. J, (2012). Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 24(2) 312–318.

Mansfield, C. S., James, F. E. & Robertson, I. D. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 233, 936-944.

- Mansfield, C.S. & Jones, B.R. (2000a). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Vet J*, 78(6), 416-22.
- Mansfield, C.S. & Jones, B.R. (2000b). Trypsinogen activation peptide in the diagnosis of canine pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 14, 346
- McCord, K., Davis, J., Leyva, F., Armstrong, P.J., Simpson, K.W., Rishniw, M., Forman, M.A. & Biller D.S. (2009) A multi-institutional study evaluating diagnostic utility of Spec cPL in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs. *J Vet Intern Med*, 23, 734
- McCord, K., Morley, P. S., Armstrong, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M. A., Biller, D., Parnell, N., Arnell, K., Hill, S., Avgeris, S., Gittelman, H., Moore, M., Hitt, M., Oswald, G., Marks, S., Burney, D. & Twedt, D. (2012). A Multi-Institutional Study Evaluating the Diagnostic Utility of the Spec cPL and SNAP cPL in Clinical Acute Pancreatitis in 84 Dogs. *J Vet Intern Med*, 26, 888-896.
- McGeady, T. A., Quinn, P. J., FitzPatrick, E. S., Ryan, M. T. & Cahalan, S. (2006). *Veterinary Embriology*. Oxford: Wiley-Blackwell.
- Mix, K. & Jones, C.(2006). Diagnosing acute pancreatitis in dogs. *Comp Cont Ed Pract Vet*, 28, 226-234.
- Morandi, F. (2008). *The Pancreas*. In *BSAVA Manual of Canine and Feline Abdominal Imaging*. (pp 157-166). BSAVA Publications.
- Mylonakis, M. E., Xenoulis, P. G., Theodorou, K., Siarkou, V. I., Steiner, J. M., Harrus, S., Leontides, L., Rallis, T., Suchodolski, J. S., Koutinas, S. K., Koutinas, A. F. (2014). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity in experimentally induced and naturally occurring canine monocytic ehrlichiosis (*Ehrlichia canis*). *Veterinary Microbiology*, 169(3-4), 198-202
- Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno K, Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2008). C-reactive protein concentration in dogs with various diseases, *J Vet Med Sci*, 70(2), 127–131.
- Neilson-Carley, S.C., Robertson, J.E., Newman, S.J., Kutchmarick, D., Relford, R., Woosley, K. & Steiner, J.M. (2011). Specificity of a canine pancreas-specific lipase assay for diagnosing pancreatitis in dogs without clinical or histologic evidence of the disease. *Am J Vet Res*, 72(3), 302-7.
- Nelson, R.W. & Couto, C.G. (2000). *Medicina interna de pequenos animais*. (2ª ed.). Buenos Aires, Republica Argentina: Inter-Médica Editorial.
- Nelson, R.W. & Couto, C.G. (2010). *Medicina interna de pequenos animais*. (4ª ed.). Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda.
- Newman, S., Steiner, J., Woosley, K., Barton, L., Ruaux, C. & Williams, D. (2004). Localization of pancreatic inflammation and necrosis in dogs. *J Vet Intern Med*, 18(4), 488-93.
- Newman, S.J., Steiner, J.M., Woosley, K., Barton, L. & Williams, D.A. (2005). Correlation of age and incidence of pancreatic exocrine nodular hyperplasia in the dog. *Vet Pathol*, 42(4), 510-3.
- Newman, S.J., Steiner, J.M., Woosley, K., Williams, D.A. & Barton, L. (2006). Histologic assessment and grading of the exocrine pancreas in the dog. *J Vet Diagn Invest*, 18(1), 115-8.

Nyland, T.G., Mattoon, J.S., Herrgesell, E.J. & Wisner, E.R. (2004). Pancreas. In Nyland, T.G. & Mattoon, J.S. *Diagnostico ecografico en pequeños animales*. (2ª ed.). Multimedica Ed. Vet.

O'Brien, R.T. (2005). *Imaging the gastrointestinal tract, liver and pancreas*. In Hall, E.J., Simpson, J.W. & Williams, D.A. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*. (2ª ed.). Quedgeley: British Small Animal Veterinary Association.

Oppliger, S., Hartnack, S., Reusch, C. E., & Kook, P. H. (2014). Agreement of serum feline pancreas-specific lipase and colorimetric lipase assays with pancreatic ultrasonographic findings in cats with suspicion of pancreatitis: 161 cases (2008–2012). *J Am Vet Med Assoc*, 244, 1060–1065

Penninck, D. (2009). Ultrasonography of the pancreas in dogs and cats. In *Proceedings of the European Veterinary Conference Voorjaarsdagen, Amsterdam, the Netherlands, 23-25 April 2009*, 7-9.

Pratschke, K. M., Ryan, J., McAlindent, A. & McLauchlan, G. (2014). Pancreatic surgical biopsy in 24 dogs and 19 cats: postoperative complications and clinical relevance of histological findings. *Journal of Small Animal*, 56(1), 60-66.

Rastogi, S. C. (2007). *Foodstuffs*. In *Essentials of animal physiology*. (4ª ed.) New Age International, New Delhi.

Robben, J.H., Pollak, Y.W., Kirpensteijn, J., Boroffka, S.A., VandenIngh, T.S., Teske, E. & Voorhout, G. (2005). Comparison of ultrasonography, computed tomography, and single-photon emission computed tomography for the detection and localization of canine insulinoma. *J Vet Intern Med*, 19(1), 15-22

Robertson, J. (2008). Pancreatitis: Cats are not small dogs. In *DX Consult*, 2(1), 20-21.

Robertson, J. (2009). Treating Feline Pancreatitis: Recommendations for managing this disease and common concurrent conditions. In *DX Consult*, 2(1), 12-13.

Robertson, J., Forman, M., Steiner, J., Twedt, D., Williams, D. (2008). *Diagnosing & Managing Feline Pancreatitis: A Roundtable Discussion*. Acedido em Nov. 23, 2014, disponível em: http://www.idexx.de/pdf/de_de/smallanimal/education/client-education/feline_pancreatitis_roundtable_discussion_us.pdf

Rodríguez, A. F., Villamandos, J. C. G., Mohamad, J. R. J., Jiménez, L. M. & Ruibal, S. V. (2004). *Glándulas anexas al aparato digestivo*. In *Tratado de histología veterinaria*. (pp294-299). Barcelona: Massin, SA.

Ruaux, C.G. (2003). Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 18(4), 245-9.

Ruaux, C.G. & Atwell, R.B. (1998). A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Aust Vet J*, 76(12), 804-8.

Ruaux, C.G. & Atwell, R.B. (1999). Levels of total alpha-macroglobulin and trypsin-like immunoreactivity are poor indicators of clinical severity in spontaneous canine acute pancreatitis. *Res Vet Sci*, 67(1), 83-7.

Saunders, H. M., VanWinkle, T. J., Drobatz, K., Kimmel, S. E. & Washabau, R. J. (2002). Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis. In *J Am Vet Med Assoc*, 221, 1724-30.

- Schleis, S. E., Rizzo, S. A., Phillips, J. C., & LeBlanc, A. L. (2011). Case Report: Asparaginase-associated pancreatitis in a dog. *Can Vet J*, 52, 1009–1012.
- Schweighauser, A., Gaschen, F., Steiner, J., Allenspach, K., Francey, T., Gaschen, L. (2009). Evaluation of endosonography as a new diagnostic tool for feline pancreatitis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11, 492-498.
- Sherding, R. G., Birchard, S. J., & Johnson, S. E. (2003). *Diseases and surgery of the exocrine pancreas*. In S. J. Birchard, & R. G. Sherding, *Manual of small animal practice*. Philadelphia: W.B Saunders.
- Simpson, K.W. (2006). Update on pancreatitis in dogs. In Svoboda, M. (Eds.), *Proceedings of the 2006 World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA, Prague, Czech Republic, 11-14 October 2006*, "382-389.
- Simpson, K.W., Simpson, J.W., Lake, S., Morton, D.B. & Batt, R.M. (1991). Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res Vet Sci*, 51(1), 78-82.
- Spillmann, T. (2007). Imaging the canine pancreas. In *Proceedings of the 32st World Small Animal Veterinary Association Congress, Sydney Convention Centre, Darling Harbour, Australia, 20-24 August 2007*.
- Spillmann, T., Happonen, I., Sankari, S., Wittker, A., Kähkönen, T., & Westermarck, E. (2004). Evaluation of serum values of pancreatic enzymes after endoscopic retrograde pancreatography in dogs. *Am J Vet Res*, 65, 616–619.
- Spillmann, T., Korrell, J., Wittker, A., Borngen, S. & Kruger, M. (2002) Serum canine pancreatic elastase and canine C-reactive protein for the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis in dogs. *J Vet Intern Med*, 16(5), 635.
- Spillmann T, Litzlbauer H, Moritz A, et al. (2000a) *Computed tomography and laparoscopy for the diagnosis of pancreatic diseases in dogs*. In *Proceedings of the 18th ACVIM Forum. Seattle, WA, 2000*, 485–487.
- Spillmann, T., Willard, M. D., Ruhnke, I., Suchodolski, J. S., Steiner, J. M. (2014). Feasibility of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in healthy cats. *Vet Radiol Ultrasound*, 55 (1) 85–91.
- Steiner, J. M. (2006). Standards of Care (How I Treat): Acute pancreatitis. In World Congress WSAVA/FECAVA/CSAVA. 11-14 Outubro, 2006. Praga: República Checa.
- Steiner, J.M. (2008). *Exocrine pancreas* In Steiner, J.M. *Small Animal Gastroenterology*. Hannover: Schlutersche
- Steiner, J.M. (2010). *Canine Pancreatic Disease*. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, (7^a ed.). Saunders
- Steiner, J.M. (2012). Exocrine pancreatic insufficiency in the cat. *Topics in Companion Animal Medicine*, 27, 113-116.
- Steiner, J.M., Broussard, J., Mansfield, C.S., Gumminger, S.R. & Williams, D.A. (2001). Serum canine pancreatic lipase immunoreactivity (cPLI) concentrations in dogs with spontaneous pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 15, 274.

Steiner, J.M., Newman, S. J., Xenoulis, P. G, Woosley, K., Suchodolski, J. S., Williams, D. A. & Barton, L. (2008a). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Veterinary Therapeutics*, 9(4), 263-73.

Steiner, J. M., Wilson, B. G., & Williams, D. A. (2004). Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of feline pancreatic lipase immunoreactivity in serum. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 68, 309–314.

Steiner, J.M., Xenoulis, P.G., Anderson, J.A., Barr, A.C. & Williams, D.A. (2008b). Serum pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs treated with potassium bromide and/or phenobarbital. *Vet Ther*, 9(1), 37-44.

Stockhaus, C., Teske, E., Schellenberger, K., Huisinga, E., Konietzschke, U., Mangelsdorf, S. Steiner, J. M. (2013). Serial serum feline pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and prognostic variables in 33 cats with pancreatitis. *J Am Vet Med Assoc*, 243, 1713–1718.

Suchodolski, J.S., Ruaux, C.G., Steiner, J.M., Collard, J.C., Simpson, K.W. & Williams, D.A. (2001). Serum α 1-proteinase inhibitor/trypsin complex as a marker for canine pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 15, 273.

Tamamoto, T., Ohno, K., Ohmi, A., Goto-Koshino, Y., Stujimoto, H. (2008). Verification of measurement of the feline serum amyloid A concentration by a human SAA turbidimetric immunoassay and its clinical application. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70, 1247-1252.

Trivedi, S., Marks, S., Kass, P., Luff, J., Keller, S., Johnson, E. & Murphy, B. (2011), Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cPL) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25, 1241-1247.

Van den Bossche, I. V., Paepe, D., Saunders, J., Hesta, M., Daminet, S. (2010). Acute pancreatitis in dogs and cats: medical imaging, biopsy, treatment and prognosis. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 79, 99-108.

Washabau, R. J., (2010). Feline Pancreatic Disease. In Ettinger, S.J. & Feldman, E.C. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 7^a edição. Saunders

Watson, P. (2004). Companion Animal Practice: Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum of disease. *In Practice*, 26, 64-77

Watson, P. (2012). Chronic Pancreatitis in dogs. *Companion Animal Medicine* , 27, 133-139.

Watson, P.J., Roulois, A.J.A., Scase, T., Johnston, P.E., Thompson, H. & Herrtage, M.E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 48(11), 609-618.

Watson, P. J., Archer, J., Roulois, A. J., Scase, T. J. & Herrtage, M. E. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary Record*, 167, 968-976.

Webb, C. B. & Trott, C. (2008). Laparoscopic Diagnosis of Pancreatic Disease in Dogs and Cats. *J Vet Intern Med*, 22, 1263–1266

Wellman, M. L. (2009). Hepatic and pancreatic cytology. In *Proceedings of the International Congress of the Italian Association of Companion Animal Veterinarians. Rimini, Italy, 29 - 31 May 2009* (pp 508-509).

- Weatherton, L. K. & Streeter, E. M. (2009). Evaluation of fresh frozen plasma administration in dogs with pancreatitis: 77 cases (1995-2005). *Journal of Veterinary Emergency and Care*, 19, 617-622.
- Williams, D.A. (2005). Diseases of the exocrine pancreas In Hall, E., Simpson, J.W. & Williams D.A. *BSAVA Manual of Canine and Feline Gastroenterology*. (2^a ed.). Londres: BSAVA
- Williams, J. M., Panciera, D. L., Larson, M. M., & Were, S. R. (2013). Ultrasonographic findings of the pancreas in cats with elevated serum pancreatic lipase immunoreactivity. *J Vet Intern Med*, 27, 913–918.
- Willard, M. D. (2012). Pancreatitis canina. In *Proceedings of the Congreso de la Sociedad Ecuatoriana de Emergencias y Cuidados Críticos Veterinarios*. Cuenca, Ecuador, 14-16 Nov 2012. Reprinted in IVIS.
- Wright, Z., Steiner, J., Suchodolski, J., Rogers, K., Barton, C. & Brown, M. (2009). A pilot study evaluating changes in pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in canines treated with L-asparaginase (ASNase), vincristine, or both for lymphoma. *Can J Vet Res*, 73(2), 103-10.
- Xenoulis, P. G. & Steiner, J. M. (2009). Feline pancreatitis. *Veterinary Focus*, 19, 11-19.
- Xenoulis, P. G. (2011). Investigation into hyperlipidemia and its possible associations with pancreatitis in dogs. Ph.D. Dissertation. United States: Biomedical Sciences, Texas A&M University.
- Xenoulis, P. G. (2015). Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of small animal practice*, 56, 13-26.
- Xenoulis, P. G. & Steiner, J. M. (2008). Current concepts in feline pancreatitis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 23, 185-192.
- Xenoulis, P. G. & Steiner, J. M. (2012). Canine and feline pancreatic lipase immunoreactivity. *Veterinary Clinical Pathology*, 41, 312-324.
- Xenoulis, P. G., Suchodolski, J. S. & Steiner, J.M. (2008). Chronic pancreatitis in dogs and cats. *Compendium Continuing Education for Veterinarians*, 3, 166-181.
- Zimmermann, E., Hittmair, K. M., Schodolski, J. S., Steiner, J. M., Tichy, A., Dupré, G. (2013). Serum feline-specific pancreatic lipase immunoreactivity concentrations and abdominal ultrasonographic findings in cats with trauma resulting from high-rise syndrome. *J Am Vet Med Assoc*, 242, 1238–1243.

ANEXOS

ANEXO I

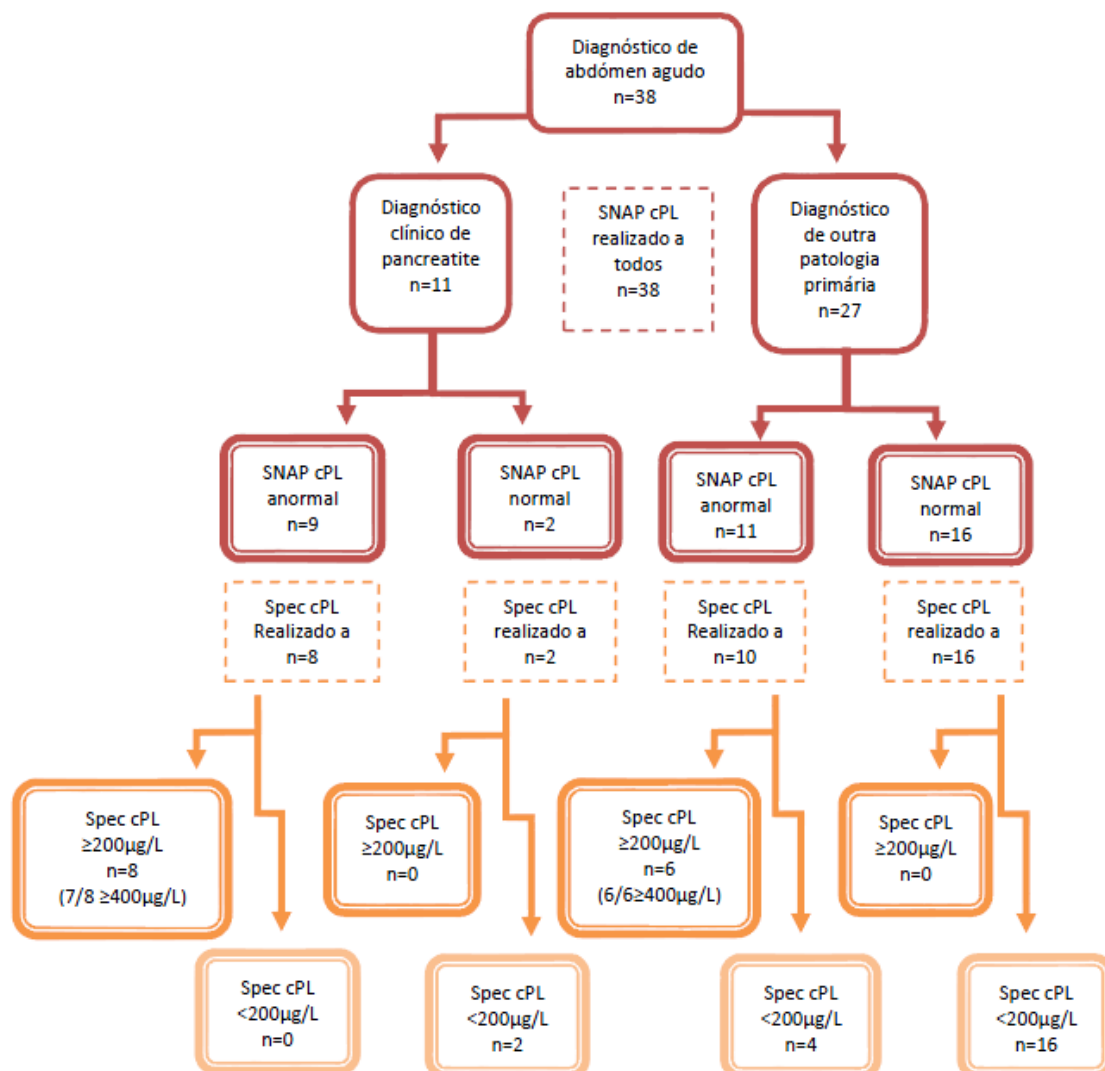
Tabela 5: Comparação da sensibilidade e/ou especificidade da medição do PLI sérico, em diferentes estudos, em cães e gatos (Adaptado de: Xenoulis, 2015).

Estudo	Espécie	Nº de animais	Gold Standard	PLI	
				Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
Steiner et al. (2008a)	Canina	22	Achados patológicos	63,6/77,3	-
Watson et al., (2010)	Canina	14	Histopatologia	26/58	-
Trivedi et al., (2011)	Canina	70	Histopatologia (pancreatite leve/moderada a grave)	21/43 71/71	100/86
Neilson-Carley et al., (2011)	Canina	40	Histopatologia	-	98/95
McCord et al., (2012)	Canina	84	Crítérios clínicos	71,1-77,8%/ 86,5-93,6%	80,5-88%/ 66,3-77%
Mansfield et al., (2012)	Canina	32	Histopatologia	33/58	90/80
Forman et al., (2004)	Felina	29	Histopatologia (pancreatite leve/moderada/ grave)	54 100	67 a 100
Forman et al., (2009)	Felina	182	Crítérios clínicos	79	82

PLI: Quando dois valores aparecem separados por um traço, o primeiro representa o valor de referência mais elevado usado no estudo (200µg para o SNAP cPLI e 400µg para o Spec cPLI) e o segundo valor representa o valor limite do intervalo de referência (200µg no SPEC cPLI).

ANEXO II

Gráfico 5. Diagrama de fluxo, de cães apresentados com sintomas de abdômen agudo e resultados do SNAP cPL® e Spec cPL®. Cães agrupados em: diagnosticados clinicamente com pancreatite e diagnosticados com outra patologia primária (Estudo realizado por Haworth, Hosgood, Swindells & Mansfield, 2014)



ANEXO III

Tabela 6: Sistema de scores de severidade, usado na caracterização da inflamação, fibrose, e degeneração cística e, gatos com pancreatite crónica (Fonte: De Cock, Forman, Farver & Marks, 2007).

Score	Inflammation	Fibrosis	Cystic Degeneration
0	No or erratic small nests of lymphocytes	No interstitial fibrosis	No cystic acinar degeneration
1	Mild lymphocytic inflammatory infiltrate affecting <25% of the pancreatic parenchyma	Mild thickening of the septa or multifocal areas of mild interstitial fibrosis (<15% of the pancreas affected)	≤3 cysts
2	Moderate lymphocytic inflammation affecting 25–50% of the parenchyma	Moderate thickening of most septa (15–30% of the pancreas affected)	4–5 cysts
3	Severe lymphocytic inflammation affecting >50% of the pancreatic parenchyma	Severe thickening of all septa by fibrous tissue and/or fibrous tissue dissecting into the lobules (>30% of the pancreas affected)	≥6 cysts

Tabela 7: Sistema de scores de severidade, usado na caracterização da inflamação, e edema em gatos com pancreatite aguda (Fonte: De Cock, Forman, Farver & Marks, 2007).

Score	Inflammation	Edema and Fat Necrosis
0	No neutrophils present	Not present
1	Mild neutrophilic inflammatory infiltrate affecting maximum 25% of the pancreatic parenchyma	Mild, <25% of the parenchyma involved
2	Moderate neutrophilic inflammation affecting 25–50% of the parenchyma	Moderate, present in 25–50% of the parenchyma
3	Severe neutrophilic inflammation affecting >50% of the pancreatic parenchyma	Severe, >50% of the parenchyma involved

ANEXO IV

Tabela 8. Fatores associados com os vários sistemas de órgãos usados, inicialmente, como parte do índice de gravidade de PA em cães (potencial máximo de 24 pontos no total). No retângulo preto estão assinalados os sistemas cuja avaliação está relacionada com o resultado final (Adaptado de: Mansfield, James & Robertson, 2008)

Sistema ou órgão	Critério	Pontos
Endócrino	Sem alterações	0
	DM pré-existente	1
	Cetoacidose diabética	2
Hepático	Sem alterações	0
	Aumento $\geq 2,5$ vezes o valor superior do limite de referência de pelo menos 2 dos seguintes: FAS, ALT e AST	1
	Aumento ≥ 5 vezes o valor superior do limite de referência de pelo menos 2 dos seguintes: FAS, ALT e AST	2
	Obstrução extra-hepática do ducto biliar	3
Renal	Sem alterações	0
	Azotemia ($\leq 1,5$ vezes o valor superior do limite de referência na ureia e creatinina plasmáticas)	1
	Anúria ou azotemia ($\geq 1,5$ vezes o valor superior do limite de referência na ureia e creatinina plasmáticas)	2
Hematopoiético	Sem alterações	0
	Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L, com $\leq 10\%$ neutrófilos	1
	Leucócitos $\geq 20,0 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,0 \times 10^9$ células/L, neutrófilos $\leq 1,0 \times 10^9$ células/L ou $\geq 10\%$ neutrófilos	2
	Evidência clínico-patológica de hipercoaguabilidade ou alterações na coagulação	3
	Evidência clínica de CID ou diatese hemorrágica	4
Complicações locais	Sem alterações	0
	Peritonite para além da área peri-pancreática	1
	Pseudo-quistos ou acumulação aguda de fluido	2
	Abcesso pancreático	3
Cardíaco	Sem alterações	0
	< 60 CVP/24horas ou $FC > 180$ bpm	1
	Taquicardia ventricular paroxística ou sustentada	2
Respiratório	Sem alterações	0
	Evidência clínica de dispneia ou taquipneia (> 40 rpm)	1
	Evidência clínica de pneumonia ou ARDS	2
Integridade intestinal	Sem alterações	0
	Borboríngos intestinais não detectados durante > 3 auscultações em 24h	1
	Hematoquézia, melena ou regurgitação	2
	Anorexia durante > 3 dias	3
	Anorexia durante > 3 dias e pelo menos 2 dos seguintes: hematoquézia, melena, e regurgitação	4
Hemodinâmica	Sem alterações	0
	PAS < 60 ou > 180 mm Hg ou albumina sérica < 18 g/L	1
	PAS < 60 ou > 180 mm Hg e albumina sérica < 18 g/L	2

DM - Diabetes Mellitus; FAZ - Fosfatase alcalina sérica; ALT- alanina transferase; AST - aspartato aminotransferase; CID - Coagulação intravascular disseminada; CVP - Complexos ventriculares prematuros; FC - Frequência cardíaca; bpm - batimentos por minuto; rpm - respirações por minuto; PAS - Pressão arterial Sistólica.

ANEXO V

Tabelas 9 e 10: Distribuição de casos por idade (anos).

Cães		
Idade (anos)	Nº	%
3	3	11,5
4	1	3,8
6	2	7,7
7	2	7,7
8	3	11,5
9	2	7,7
10	1	3,8
11	5	19,2
13	1	3,8
15	4	15,4
16	1	3,8
17	1	3,8

Gatos		
Idade (anos)	Nº	%
1	1	3,8
2	1	3,8
3	1	3,8
4	1	3,8
5	1	3,8
8	2	7,7
9	1	3,8
10	1	3,8
12	3	11,5
13	5	19,2
14	4	15,4
15	2	7,7
17	1	3,8
18	2	7,7

Tabela 11: Distribuição de casos por sexo.

Sexo	Cães		Gatos	
	Nº	%	Nº	%
Machos	15	57,7	17	65,4
Machos castrados	5	33,3	15	88,2
Machos inteiros	10	66,7	2	11,8
Fêmeas	11	42,3	9	34,6
Fêmeas esterilizadas	7	63,6	5	55,6
Fêmeas inteiras	4	36,4	4	44,4

Tabelas 12 e 13: Distribuição de raças de cães e de gatos

Raças de cães	Nº	%
Indeterminada	10	38,5
Cocker Spaniel	3	11,5
Yorkshire terrier	3	11,5
Boxer	2	7,7
Caniche	2	7,7
Schnauzer miniatura	1	3,9
Affenpinscher	1	3,9
Fox terrier	1	3,9
PitBull	1	3,9
Spitz	1	3,9
Shar-pei	1	3,9

Raças de gatos	Nº	%
Raça indeterminada	21	80,8
Siamês	2	7,7
Persa	1	3,9
Scotish Fold	1	3,9
Bosques da Noruega	1	3,9

ANEXO VI

Tabela 14: Distribuição de sinais clínicos e achados no exame físico.

Sinais clínicos/ Exame físico	Cães		Gatos	
	Nº	%	Nº	%
Vômito	22	84,6	20	76,9
Anorexia	20	76,9	19	73,1
Prostração	16	61,5	10	38,5
Dor abdominal	14	53,8	8	30,8
Diarreia	9	34,6	7	26,9
Perda de peso	8	30,8	7	26,9
PU/PD	8	30,8	5	19,2
Desidratação	4	15,4	5	19,2
Dilatação abdominal	4	15,4	1	3,8
Fraqueza	3	11,5	3	11,5
Mucosas pálidas	3	11,5	3	11,5
Taquipneia	3	11,5	3	11,5
Choque	3	11,5	0	0,0
Abdômen tenso	3	11,5	0	0,0
Icterícia	2	7,7	3	11,5
Hipotensão	2	7,7	1	3,8
Hipertermia	2	7,7	0	0,0
Bradipneia	1	3,8	0	0,0
Massa abdominal palpável	1	3,8	1	3,8
Tenesmo/ fezes diminuídas	0	0,0	5	19,2
Alterações neurológicas	0	0,0	2	7,7
Polifagia	0	0,0	2	7,7
Hipotermia	0	0,0	3	11,5

ANEXO VII

Tabela 15: Distribuição de resultados no hemograma dos cães (N=24)

	Aumentado		Normal		Diminuído	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Neutrófilos	11	46	13	54	0	0
Leucócitos	9	38	14	58	1	4
Linfócitos	0	0	19	79	5	21
Monócitos	4	17	18	75	2	8
Eosinófilos	1	4	19	79	4	17
Basófilos	2	8	22	92	0	0
Hematócrito	6	25	10	42	8	33
Plaquetas	1	4	16	67	7	29

Tabela 16: Distribuição de resultados das análises bioquímicas e ionograma dos cães.

	Total (N)	Aumentado		Normal		Diminuído	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
ALT	21	10	48	11	52	0	0
FAS	20	8	40	12	60	0	0
GGT	9	3	33	6	67	0	0
Colesterol	9	2	22	7	78	0	0
Globulinas	16	4	25	12	75	0	0
Albumina	21	0	0	20	95	1	5
Bilirrubina total	9	1	11	8	89	0	0
PT	22	4	18	18	82	0	0
Ureia	20	9	45	11	55	0	0
Creatinina	20	6	30	13	65	1	5
Cálcio	14	0	0	11	79	3	21
Glucose	18	2	11	14	78	2	11
Fosforo	10	1	10	9	90	0	0
Sódio	15	1	7	13	87	1	7
Potássio	15	1	7	13	87	1	7
Cloro	14	1	7	12	86	1	7
ALT - alanina aminotransferase; FAS - fosfatase alcalina sérica; GGT - Gama glutamil transpeptidase; PT - proteínas totais							

Tabela 17: Distribuição de resultados no hemograma dos gatos (N=24)

	Aumentado		Normal		Diminuído	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Neutrófilos	10	42	14	58	0	0
Leucócitos	7	29	16	67	1	4
Linfócitos	0	0	17	75	7	29
Monocitose	6	25	17	71	1	4
Eosinófilos	2	8	20	83	2	8
Basófilos	0	0	24	100	0	0
Hematócrito	1	4	17	71	6	25
Plaquetas	3	13	14	58	7	29

Tabela 18: Distribuição de resultados das análises bioquímicas e ionograma dos gatos.

	Total (N)	Aumentado		Normal		Diminuído	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
ALT	19	6	32	13	68	0	0
FAS	18	5	28	13	72	0	0
GGT	14	3	21	11	79	0	0
Colesterol	8	1	13	7	88	0	0
Globulinas	15	0	0	15	100	0	0
Albumina	17	0	0	15	88	2	12
Bilirrubina total	10	3	30	7	70	0	0
PT	20	1	5	19	95	0	0
Ureia	21	9	43	12	57	0	0
Creatinina	22	6	27	16	73	0	0
Cálcio	15	0	0	14	93	1	7
Glucose	17	4	24	13	76	0	0
Fosforo	9	1	11	8	89	0	0
Sódio	16	0	0	13	81	3	19
Potássio	16	1	6	11	69	4	25
Cloro	16	0	0	13	81	3	19
ALT - alanina aminotransferase; FAS - fosfatase alcalina sérica; GGT - Gama glutamil transpeptidase; PT - proteínas totais							

Tabela 19: Distribuição dos resultados da radiografia abdominal.

Rx	Cão (n=13)		Gato (n=9)	
	Nº	%	Nº	%
Alterado	12	92,3	5	55,6
Normal	1	7,7	4	44,4

Tabela 20: Distribuição da medição do PLI, nos cães e gatos.

Testou PLI			ANORMAL		NORMAL	
PLI	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cães	19	73,1	16	84,2	3	15,8
Gatos	19	73,1	16	84,2	3	15,8

ANEXO VII

Tabela 21: Descrição de resultados obtidos através dos meios de diagnóstico utilizados nos 26 casos de cães, e respetiva evolução clínica.

Cão	Eco	cPLI	Diagnóstico citológico/ histopatológico	Evolução clínica
1	✓A ✓A (3s) PAAF ✓A (2m e 3s)	✓A - -	PAAF (3s): Diagnóstico sugestivo de peritonite aguda (subaguda) em consequência de agudização de pancreatite crónica. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Recaída 2 meses após T0 Eutanásia, 3 meses após T0
2	✓A ✓A (5d) PAAF	✓A -	PAAF (5d): Diagnóstico sugestivo de peritonite séptica (piogranulomatosa) associada a pancreatite. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Paragem CR no internamento, 11 dias após T0
3	✓A ✓A (4d) PAAF	- -	PAAF (4d): Diagnóstico de pancreatite e/ou peri-pancreatite aguda, asséptica. (Realizado pelo Laboratório VetPat) Biópsia (10d): Diagnóstico de pancreatite e peri-pancreatite crónicas, com peritonite e esteatite do omento envolvente, com ocorrência de agudização recente do processo. Necrose e hemorragias multifocais, provavelmente relacionado com libertação de enzimas ativadas para o tecido intersticial. (Realizado pelo Laboratório VetPat)	Recuperação clínica, um mês depois de T0
4	✓A -	✓A ✓N (3s)	-	Recuperação clínica, 6 semanas após T0
5	✓A - -	✓A ✓A (2m) ✓N (4m)	-	Recuperação clínica, 5 semanas após T0 Recaída 2 meses após T0 com recuperação clínica, 4 meses após T0 (com cPLI normal)
6	✓A ✓A (7m) PAAF	✓N ✓N (7m)	PAAF (7m): Diagnóstico de processo inflamatório de carácter purulento, a incidir tanto sobre o tecido intersticial, como sobre o próprio parênquima pancreático. Possibilidade de abscesso pancreático ou anexo a este. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Recuperação, 2 semanas após T0 Recaída, 7 meses após T0 com recuperação clínica posterior
7	✓N -	✓A ✓A (2m)	-	Recuperação clínica Recaída 2 meses depois
8	✓A	✓N	-	Recaída 2 meses depois

Tabela 21. (Continuação)

9	- ✓A (2s)	✓A ✓N (2s)	-	Recuperação clínica, uma semana após T0 Recaída 15 dias após T0 e nova recuperação clínica
10	✓N	✓A	-	Sem informação
11	✓A	✓A	-	Sem informação
12	✓A	✓A	-	Eutanásia, 3 dias após T0
13	✓A	✓A (>400 µg/L)	-	Eutanásia, 6 semanas após T0
14	✓N ✓A (3 d)	✓A (>200 µg/L) ✓A (3 d) (>400 µg/L)	-	Recuperação clínica com alta, 8 dias após T0
15	✓A	✓A (>400 µg/L)	-	Alta, 5 dias após T0 Recaída, 2 semanas depois. Nova recuperação
16	✓A PAAF	✓A	PAAF: Diagnóstico compatível com neoplasia epitelial de malignidade <i>border-line</i> com presença de inflamação mista. As características citológicas indicam colangiocarcinoma ou tumor pancreático exócrino como hipóteses prováveis. (Realizado pelo Laboratório CediVet)	Sem informação
17	✓A ✓A (4d) PAAF	-	PAAF (4d): Diagnóstico de pancreatite purulenta. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Recuperação clínica, 12 dias após T0
18	✓A	✓N	-	Alta, 2 dias após T0
19	✓N	✓A	-	Alta, 5 dias após T0 Recaída 1 mês após T0, com eutanásia passado 1 semana
20	✓A Biópsia	-	Biópsia: Não se identifica tecido pancreático. Está em curso processo de esteatite da gordura peri-pancreática, muito possivelmente relacionada com liberação de enzimas a partir da própria glândula exócrina (Diagnóstico possível através da biópsia do mesentério peri-pancreático) (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Paragem CR, 5 dias após T0

Tabela 21. (Continuação)

21	<p>✓N Biópsia</p> <p>✓A (10d)</p> <p>✓N (4m)</p>	-	<p>Biópsia: Pâncreas macroscopicamente bastante alterado.</p> <p>Hiper regularidade verificada macroscopicamente (vários nódulos de consistência dura, de 1 a 3mm, em todo o parênquima pancreático) resulta de fibrose moderada do órgão, verificada microscopicamente. Não se identificam imagens sugestivas de transformação neoplásica.</p> <p>(Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)</p>	<p>Alta, 5 dias após T0</p> <p>Revisão com ecografia normal, 4 meses após T0</p>
22	-	✓A	<p>Biópsia (Necrópsia): Diagnóstico de pancreatite aguda necrótico-hemorrágica.</p> <p>(Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)</p>	<p>Paragem CR, 3 horas após T0</p>
23	<p>✓A Biópsia</p> <p>✓A (8d)</p> <p>✓A (17d)</p> <p>✓N (1m e 10d)</p>	-	<p>Biópsia: Diagnóstico de peritonite antiga (crônica fibrosa) com formação de bridas, secundária a processo de pancreatite crônica.</p> <p>(Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)</p>	<p>Alta, 10 dias após T0</p> <p>Recaída 17 dias após T0</p> <p>Recuperação clínica e ecográfica 1 mês e dez dias após T0.</p>
24	✓A	-	<p>Biópsia: Diagnóstico sugestivo de processo de hiperplasia do pâncreas exócrino.</p> <p>(Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)</p>	<p>Alta, 3 dias após T0</p>
25	✓N Biópsia	-	<p>Biópsia (Necrópsia): Fibrose com marcada atrofia das células secretoras (pancreatite crônica fibrosa). Grave insuficiência pancreática e renal, eventualmente decorrentes de alterações vasculares de evolução arrastada em ambos os órgãos, que terão conduzido à fibrose e destruição de estruturas funcionais.</p> <p>(Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)</p>	<p>Eutanásia, 6 dias após T0</p>
26	✓A	✓A	-	<p>Alta, 5 dias após T0.</p>
<p>✓A – Resultado alterado, com diagnóstico sugestivo de pancreatite; ✓N – Resultado normal, não sugestivo de pancreatite; PAAF – Punção aspirativa por agulha fina; T0 – A primeira apresentação à consulta; CR – cardiopulmonar; d – Dias após T0; s – Semanas após T0; m – Meses após T0; a – Anos após T0.</p>				

Tabela 22: Descrição de resultados obtidos através dos meios de diagnóstico utilizados nos 26 casos de gatos e respetiva evolução clínica

Gato	Eco	fPLI	Diagnóstico citológico/ histopatológico	Evolução clínica
1	✓A ✓A (3d) ✓A (1,5m)	✓N - -	PAAF (3d): Possibilidade de inflamação crónica do tecido adiposo peri-pancreático provavelmente devido à libertação de enzimas pancreáticas (inflamação granulomatosa) (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV) Biópsia (7d) de massa íleo-ceco-cólica friável e aderente ao pâncreas. Possível diagnóstico de hemangiossarcoma. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Eutanásia, 1 mês e meio após T0 (rutura da massa)
2	✓A	-	PAAF: Pâncreas com abundante população de células linfoides, com equilibrado número de células blásticas e maduras. Possível processo de linfoma a afetar parede intestinal e pâncreas. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV) Biópsias gastrointestinais (endoscopia) com diagnóstico de gastrite crónica (de evolução arrastada) por Helicobacter e colite catarral (mucosa). O estudo imunohistoquímico é indicativo de hiperplasia linfóide reacional. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Paragem CR, 1 mês e meio após T0
3	✓A ✓A (6m)	✓N ✓A (6m)	-	Alta, 4 dias após T0 com recuperação clínica 12 dias após T0 Recaída, 6 meses após T0 com recuperação
4	✓N	✓A	-	Alta, 4 dias após T0 com tratamento em ambulatório
5	✓A	✓A	-	Alta, 1 dia após T0 com tratamento em ambulatório
6	✓N ✓N (2m)	✓N -	Biópsia (pâncreas, fígado e intestino): Diagnóstico de pancreatite crónica com fibrose e atrofia grave; Pancreatite acompanhada de ectasia vascular e fibrose intersticial crónica hepática (grave) e de enterite crónica linfoplasmocítica (moderada). Diagnóstico final de evento inflamatório crónico a refletir uma triadite felina de evolução progressiva, com degeneração tanto do parênquima pancreático como hepático. (Realizado pelo Laboratório de Referência IDEXX)	Eutanásia, 9 meses após T0

Tabela 22. (Continuação)

7	<p>✓N</p> <p>-</p> <p>✓N (1m)</p> <p>✓N (5m)</p>	<p>✓A</p> <p>✓A (2 s)</p> <p>✓A (1 m)</p> <p>✓A (5m)</p>	-	<p>Alta, 4 dias após T0</p> <p>Regressou 15 dias após T0 sem melhoria (cPLI aumentado). Alta 5 dias depois</p> <p>Reavaliação 1 mês após T0 (cPLI continua aumentado)</p> <p>Recaída 5 meses depois de T0 (ainda com recaídas)</p>
8	-	✓A	<p>Biópsia (pancreática, intestinal e hepática): Diagnóstico de enterite linfo-plasmocitária grave, com lipidose hepática e pâncreas com amiloidose na porção endócrina. (Realizado pelo Laboratório de Referência IDEXX)</p>	Eutanásia, 4 meses após T0 (sem melhorias clínicas)
9	<p>✓A</p> <p>-</p> <p>✓A (6s)</p>	<p>✓A</p> <p>✓A (20d)</p> <p>✓A (6s)</p>	<p>PAAF de fígado: Suspeita de colangiohepatite supurativa subaguda. (Realizado pelo Laboratório de Referência IDEXX)</p>	Eutanásia, 2 meses após T0 (apresentação clínica bastante pior)
10	<p>✓N</p> <p>✓N (20d)</p>	<p>✓A</p> <p>-</p>	-	<p>Alta, 1 semana após T0</p> <p>Reavaliação, 20 dias após T0 (melhoria dos sinais clínicos apenas 2 meses após T0)</p>
11	✓A	<p>✓A (11.9 ug/L)</p>	<p>PAAF (pâncreas, fígado e linfonodo regional): Diagnóstico sugestivo de processo inflamatório purulento (neutrófilico) pancreático, aparentemente asséptico (pancreatite). Pancreatite acompanhada de lipidose hepática e ligeira linfadenopatia reactiva inespecífica. (Realizado pelo Laboratório CediVet)</p>	Grande melhoria 4 semanas após, sem mais recaídas
12	<p>✓A</p> <p>-</p> <p>✓N (3m)</p>	<p>-</p> <p>✓A (2m)</p> <p>✓A (3m) (>50 ug/L)</p>	-	Paragem CR, 4 meses e meio após T0 (com grande piora clínica)
13	<p>✓A</p> <p>✓A (12d)</p> <p>✓A (20d)</p>	<p>✓A (>5,4 ug/L)</p> <p>-</p> <p>-</p>	-	Alta, 20 dias após T0

Tabela 22. (Continuação)

14	✓A ✓A (9m) ✓A (11m)	✓A (>14.2ug/L) ✓A (9m) -	-	Tratamento em ambulatório (melhorias clínicas 1 mês depois de T0) Recaída, 9 meses após T0, com recuperação 2 semanas depois Nova recaída, 11 meses após T0. Alta 2 dias depois Paragem CR, 1 ano e 5 meses após T0.
15	✓N ✓N (3,5m) - ✓A (1,7a) ✓A (1,9a) (Biópsia)	✓A (14,9 ug/L) - ✓A (7m) (8ug/L) - -	Biópsia (pâncreas, intestino, linfonodo regional): Diagnóstico de adenocarcinoma pancreático. Biópsia intestinal e de linfonodo com diagnóstico de linfoma intestinal de alto grau e hiperplasia folicular com aparente infiltração dos seios medulares por células linfoides neoplásicas. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Alta, 1 semana após T0, com melhorias clínicas 20 dias após T0. Um ano e 7 meses após T0 piorou clinicamente. Biópsia um ano e 9 meses após T0. Eutanásia 3 anos e dois meses após T0 (grande piora clínica)
16	✓A	-	PAAF: Diagnóstico inflamatório do tecido adiposo peri-pancreático. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Paragem CR, 1 semana após T0
17	✓A ✓A (3d)	- -	PAAF (3d): Diagnóstico indicativo de lesão neoplásica carcinomatosa do pâncreas com eventual metastização ganglionar. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Paragem CR, 4 dias após T0
18	✓A	-	PAAF: Possível processo neoplásico do pâncreas, de tipo carcinomatoso. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Eutanásia, 8 dias após T0
19	✓A	✓A	-	Alta, 3 dias após T0 (grande melhoria clínica)
20	- ✓A (1m)	✓A ✓A (1m)	-	Tratamento em ambulatório Reavaliação, 1 mês depois de T0 (tto em casa com melhorias)

Tabela 22. (Continuação)

21	✓N	✓A	-	Tratamento em ambulatório (recuperação clínica 4 dias após T0)
22	✓A	✓A	-	Alta, 3 dias após T0 Grande melhoria clínica, 10 dias após T0
23	✓N ✓A (17d)	- -	Biópsia: Diagnóstico de hiperplasia nodular do pâncreas exócrino, acompanhado por pancreatite crônica fibrosa, e complicada por peri-pancreatite igualmente crônica. Possivelmente encontra-se a afetar outras zonas do omento, caso resulte de processo de necrose enzimática da gordura. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Laparotomia exploratória, 1 sem após T0. Alta 10 dias após T0 Muito líquido abdominal → Drenagem 300ml de líquido sero-fibrinoso (17 dias após T0) Paragem CR, 11 dias após LE (18 dias após T0)
24	✓A ✓A (2s)	- -	Biópsia (Necrópsia): Diagnóstico de pancreatite crônica (com focos de agudização) associada a extensa esteatonecrose; Pancreatite de evolução arrastada com peritonite aguda. Hepatite multifocal necrótica, associada a áreas de hemorragia subcapsular e formação de trombos. Nefrite intersticial crônica. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Alta, 10 dias após T0 Reavaliação, 2 semanas após T0 Eutanásia, 21 dias após T0 (sem melhorias clínicas)
25	✓A ✓A (7m) PAAF ✓A (7,5m)	- ✓N (7m) -	PAAF: O exame citológico dos esfregaços enviados não permite estabelecer o diagnóstico de linfoma dado a heterogeneidade celular observada (elementos figurados do sangue no seio dos quais se identificam células linfóides, de grande heterogeneidade, mas com discreto aumento no número de células blásticas). A citologia aspirativa do pâncreas poderá corresponder a linfonodo pancreático, ou a infiltração linfoide. (Realizado pelo Laboratório de Anatomia Patológica da FMV)	Recaída, 7 meses após T0, Alta 5 dias depois Nova recaída, 7 meses e meio após T0. Alta 3 dias depois.
26	✓A	-	PAAF: Diagnóstico sugestivo de hiperplasia nodular do pâncreas complicada por necrose e inflamação granulomatosa do tecido adiposo pari-panceático. Não é possível excluir por completo a hipótese de neoplasia bem diferenciada do pâncreas exócrino. (Realizado pelo Laboratório VetPat)	Sem informação
<p>✓A– Resultado alterado, com diagnóstico sugestivo de pancreatite; ✓N– Resultado normal, não sugestivo de pancreatite; PAAF – Punção aspirativa por agulha fina; T0 – A primeira apresentação à consulta; CR – cardiorrespiratória; d – Dias após T0; s – Semanas após T0; m – Meses após T0; a – Anos após T0.</p>				

ANEXO IX

Tabela 23: Tratamento aplicado aos animais em estudo

Tratamento aplicado	Cães (n=23)		Gatos (n=24)	
	Nº	%	Nº	%
Fluidoterapia	22	95,7	16	66,7
Antibiótico	20	87,0	16	66,7
Analgésico	16	69,6	18	75,0
Antiemético	14	60,9	12	50,0
Protetor gástrico	13	56,5	7	29,2
Bloqueador H2	12	52,2	17	70,8
Inibidor da bomba prótons	8	34,8	3	12,5
Protetor hepático	5	21,7	6	25,0
Sonda nasogástrica/ esofágica	4	17,4	7	29,2
AINE	3	13,0	2	8,3
Corticosteroides	3	13,0	7	29,2

Tabela 24. Evolução dos casos clínicos

Casos	Recuperação Clínica		Morte	
	Nº	%	Nº	%
Cães (n= 22)	14	63,6	8	36,4
Gatos (n=24)	11	45,8	13	54,2